HỘI ĐỘT QUỴ TP. HỒ CHÍ MINH
HCMC STROKE ASSOCIATION
HSA

KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ

ĐỘT QUỴ & CƠN THIẾU MÁU NÃO THOÁNG QUA 2023



Ban biên soạn

.-.

PGS.TS.BS Nguyễn Huy Thắng (Trưởng ban)

TS.BS Nguyễn Bá Thắng (Phó ban)

BS.CKII Nguyễn Thị Phương Nga (Phó ban)

Ths.BS Phạm Nguyên Bình

TS.BS Võ Văn Tân

Ths.BS Hồ Hữu Thật

Ths.BS Nguyễn Văn Minh

BS.CKII Nguyễn Linh

BS.CKII Danh Phước Nguyên

BS.CKII Trần Trung Thành

BS.CKII Trần Trung Thành

BS.CKII Nguyễn Thanh Tùng

BS.CK II Trần Thị Thu Hương

TS.BS Nguyễn Thị Minh Đức

TS.BS Hà Tấn Đức

BS.CKI Hà Minh Đức

BS.CKII Nguyễn Văn Thành

BS.CKII Nguyễn Đình Quang

MỞ ĐẦU

1. Gánh nặng của đột quỵ và sự cần thiết có khuyến cáo điều trị phòng ngừa thứ phát của Việt Nam

Đột quỵ là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ ba sau bệnh lý tim mạch và ung thư, và là nguyên nhân phổ biến nhất gây tàn phế vĩnh viễn ở các nước công nghiệp hóa. Ở Hoa Kỳ, ước tính có khoảng 795.000 bệnh nhân đột quỵ não mỗi năm, trong đó tỷ lệ tàn phế vĩnh viễn là 15-30%, tỷ lệ tử vong trong vòng một năm là 14-27%. Năm 2010, chi phí trực tiếp và gián tiếp cho điều trị đột quỵ ước tính vào khoảng 73,7 tỷ đô la. Tại các nước Châu Á, đột quỵ là một trong bốn nguyên nhân thường gặp gây tử vong, với tỷ lệ tử vong ở một số nước như Thái Lan là 10,9/100.000 và Singapore là 54,2/100.000. Ở Việt Nam, ước tính hằng năm có khoảng 200.000 người bị đột quỵ. Theo thống kê của Bộ Y Tế năm 2008, đột quỵ là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong tại Việt Nam. Tỷ lệ tử vong do đột quỵ từ 2013 đến nay đã giảm khoảng 17%, trong khi đó số lượng bệnh nhân bị tàn tật do đột quỵ tăng mạnh, chiếm đến 90%. Tính đến năm 2015, Việt Nam có khoảng 486.000 người còn sống sau đột quỵ với các di chứng như liệt nửa người, co rút gân cơ, loét do tỳ đè, suy giảm trí nhớ, trầm cảm, mất sức lao động… đòi hỏi sự hỗ trợ thường xuyên từ người thân và nhân viên y tế. Điều này để lại một gánh nặng to lớn cho bản thân người bệnh, gia đình và xã hội.

Yêu cầu có một khuyến cáo điều trị thống nhất, rõ ràng và đầy đủ là thật sự cần thiết cho các bác sĩ thực hành lâm sàng. Trong bối cảnh này, Hội đột quỵ Thành phố Hồ Chí Minh đã tiến hành biên soạn khuyến cáo điều trị phòng ngừa đột quỵ thứ phát nhằm đưa ra những thông tin cập nhật và các khuyến cáo điều trị mới nhất phù hợp với người Việt Nam.

2. Cơ sở và phương pháp xây dựng khuyến cáo điều trị phòng ngừa đột quỵ thứ phát 2023 của Hội đột quỵ Thành phố Hồ Chí Minh

Phương pháp làm việc của Hội đột quỵ Thành phố Hồ Chí Minh trong xây dựng khuyến cáo là phương pháp tổng hợp tất cả các tư liệu về điều trị phòng ngừa thứ phát sau đột quỵ thiếu máu não và cơn thoáng thiếu máu não (TIA) trên thế giới, đặc biệt là các khuyến cáo điều trị của Hội tim mạch/Hội đột quỵ Hoa Kỳ (AHA/ASA) và Hội đột quỵ Châu Âu (ESO). Từ tất cả các tư liệu hiện có, Hội đột quỵ Thành phố Hồ Chí Minh tiến hành tham khảo các chuyên gia về lĩnh vực thần kinh ở các tỉnh phía Nam để bàn luận, thống nhất cách viết và nội dung của khuyến cáo. Như vậy, nội dung chính của khuyến cáo sẽ là những tư liệu từ những khuyến cáo mới nhất có uy tín, đặc biệt những tư liệu có liên quan đến người châu Á cùng những ý kiến đồng thuận từ các chuyên gia về thần kinh học ở các tỉnh phía Nam.

3. Mức độ khuyến cáo và mức độ chứng cứ điều trị dùng trong khuyến cáo

Hội đồng chuyên gia của Hội đột quỵ Thành phố Hồ Chí Minh và một số tỉnh phía Nam đã thống nhất lấy khuyến cáo của AHA/ASA làm nền tảng và có tham khảo thêm khuyến cáo của ESO.

Bảng 1: Mức độ khuyến cáo của Hội đột quỵ TPHCM

Mức độ khuyến cáo	Định nghĩa
I	Lợi ích >>> Nguy cơ Cần thiết phải chỉ định
IIa	Lợi ích >> Nguy cơ Nên chỉ định
IIb	Lợi ích ≥ Nguy cơ Có thể chỉ định
III	Không có lợi ích hoặc gây hại Không khuyến cáo việc chỉ định

Bảng 2: Mức độ chứng cứ của điều trị

Mức độ chứng cứ	Định nghĩa
A	Số liệu từ nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên hoặc nghiên cứu phân tích tổng hợp (gộp).
B	Số liệu từ một nghiên cứu ngẫu nhiên hoặc nhiều nghiên cứu lớn không ngẫu nhiên.
C	Đồng thuận các ý kiến của chuyên gia hoặc số liệu từ các nghiên cứu nhỏ, nghiên cứu hồi cứu, nghiên cứu sổ bộ.

Phần 1

KHUYẾN CÁO
ĐIỀU TRỊ PHÒNG NGỪA THỨ PHÁT SAU ĐỘT QUỴ THIẾU MÁU NÃO VÀ CƠN THOÁNG THIẾU MÁU NÃO
2023

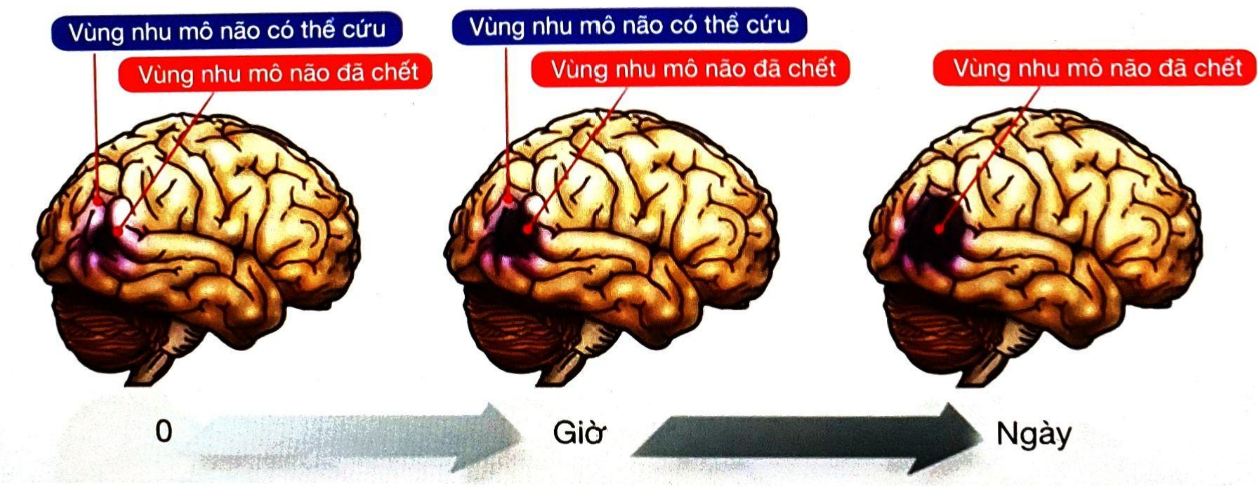
Phần 2

HƯỚNG DẪN
ĐIỀU TRỊ CẤP CỨU ĐỘT QUỴ THIẾU MÁU NÃO
2023

Phần 3

KHUYẾN CÁO
ĐIỀU TRỊ PHỤC HỒI CHỨC NĂNG SAU ĐỘT QUỴ NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH
2023




Vùng nhu mô não có thể cứu
Vùng nhu mô não đã chết
Vùng nhu mô não có thể cứu
Vùng nhu mô não đã chết
Vùng nhu mô não đã chết
0
Giờ
Ngày

NỘI DUNG KHUYẾN CÁO

I. KIỂM SOÁT CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

1. Tăng huyết áp
2. Đái tháo đường
3. Rối loạn lipid máu
4. Thay đổi lối sống
    i. Hút thuốc lá
    ii. Uống rượu bia
    iii. Thừa cân và béo phì
    iv. Hoạt động thể lực
    v. Dinh dưỡng

II. CÁC THUỐC KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU

1. Aspirin
2. Clopidogrel
3. Cilostazol
4. Điều trị phối hợp kháng kết tập tiểu cầu

III. RUNG NHĨ VÀ CÁC THUỐC KHÁNG ĐÔNG

IV. ĐIỀU TRỊ HẸP ĐỘNG MẠCH TRONG VÀ NGOÀI SỌ

V. ĐIỀU TRỊ TRONG MỘT SỐ TÌNH HUỐNG ĐẶC BIỆT

I. KIỂM SOÁT CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

1.Tăng huyết áp

Theo y văn, tỉ lệ tăng huyết áp ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não vào khoảng 70%. Tại Việt Nam, một nghiên cứu tiến hành tại bệnh viện Nhân Dân 115 năm 2010 ghi nhận tỉ lệ này là 84.8%. Tăng huyết áp được xem là yếu tố nguy cơ gây đột quỵ thiếu máu não quan trọng nhất. Dữ liệu từ JNC 7 cho thấy, ở mức huyết áp từ 115/75 mmHg đã bắt đầu xuất hiện nguy cơ bệnh lý tim mạch và đột quỵ. Nguy cơ này sẽ tăng gấp đôi với mỗi mức huyết áp tâm thu tăng thêm 20 mmHg và hoặc huyết áp tâm trương tăng thêm 10 mmHg. Trong một nghiên cứu tại Nhật Bản, nguy cơ đột quỵ thiếu máu não sẽ tăng gấp 3.46 lần khi huyết áp tâm thu ≥ 160 mmHg và tăng gấp 3.18 lần khi huyết áp tâm trương ≥ 95 mmHg.

Việc kiểm soát huyết áp rất quan trọng trong chiến lược điều trị phòng ngừa đột quỵ thứ phát. Trong một nghiên cứu phân tích gộp, tổng hợp kết quả từ 10 nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên công bố trong năm 2009. Theo đó, kiểm soát huyết áp làm giảm có ý nghĩa thống kê nguy cơ tái phát đột quỵ (RR 0.78; CI 95%, 0.68 – 0.9). Trong nghiên cứu PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), 6,105 bệnh nhân tiền sử cơn thoáng thiếu máu não (TIA) hoặc đột quỵ (bao gồm xuất huyết não và đột quỵ thiếu máu não) có hoặc không kèm tăng huyết áp được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm: điều trị tích cực với perindopril (± indapamide) và placebo. Sau 4 năm theo dõi, ở nhóm điều trị tích cực, mức huyết áp tâm thu / huyết áp tâm trương giảm được trung bình 9/4 mmHg và kèm theo giảm nguy cơ đột quỵ tái phát 28%. Khi phân tích ở nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp perindopril + indapamide, mức huyết áp giảm được nhiều hơn 12/5 mmHg và kết quả giảm nguy cơ đột quỵ đến 43%. Tuy nhiên, cho đến nay, vẫn chưa có nghiên cứu lâm sàng nào chỉ ra được mức huyết áp tối ưu trong phòng ngừa đột quỵ thứ phát. Nghiên cứu ACCORD (Action To Control Cardiovascular Risk in Diabetes) cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ các biến cố thuyên tắc mạch giữa nhóm kiểm soát huyết áp tâm thu < 120 mmHg và nhóm < 140 mmHg. Một số nghiên cứu quan sát khác trên bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường và bệnh lý mạch vành hoặc có tiền căn đột quỵ, việc kiểm soát huyết áp tâm thu tích cực < 120 mmHg thậm chí có thể gây hại. Gần đây, nghiên cứu SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Stroke) tiến hành đánh giá hiệu quả của việc hạ áp trên bệnh nhân nhồi máu não lỗ khuyết (bệnh lý mạch máu nhỏ). Nghiên cứu phân ngẫu nhiên 3020 bệnh nhân vào 2 nhóm: hạ huyết áp tâm thu <150 mmHg và <130 mmHg. Kết quả, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về tiêu chí gộp (gồm các biến cố đột quỵ, nhồi máu cơ tim và tử vong do nguyên nhân mạch máu) (HR 0.84; 95% CI, 0.68 – 1.04). Mặc dù vậy, tỉ lệ xuất huyết nội sọ giảm đáng kể ở nhóm được kiểm soát huyết áp < 130 mmHg (HR 0.37; 95% CI, 0.15 - 0.95, p = 0.03). Kết quả phân tích dưới nhóm từ các nghiên cứu WASID, SAMMPRIS, và CICAS cho thấy huyết áp tâm thu trung bình < 140 mmHg trên các bệnh nhân hẹp động mạch nội sọ có liên quan đến giảm tỷ lệ đột quỵ tái phát và các biến cố mạch máu khác, ngay cả trên các bệnh nhân hẹp nặng động mạch nội sọ. Việc xác định mức huyết áp mục tiêu và lựa chọn thuốc huyết áp cần được cá thể hoá trên từng bệnh nhân, tuỳ theo đặc điểm lâm sàng (ví dụ có hẹp động mạch cảnh, hẹp động mạch nội sọ), bệnh nội khoa đi kèm (như đái tháo đường, bệnh thận mạn, bệnh tim mạch...) và mức tăng huyết áp.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Bệnh nhân sau đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA cần được điều trị hạ áp, bao gồm cả những bệnh nhân có mức huyết áp bình thường	I	A
Mức huyết áp mục tiêu cần đạt là < 140/90 mmHg. Đối với bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc bệnh thận mãn tính, huyết áp mục tiêu < 130/80 mmHg.	IIa	B
Đối với bệnh nhân nhồi máu não lỗ khuyết do bệnh lý mạch máu nhỏ, mục tiêu kiểm soát huyết áp tâm thu < 130 mmHg.	IIb	B
Không có thuốc hạ áp nào được xem là thuốc hạ áp lí tưởng. Với những dữ liệu hiện có, khuyến cáo nên sử dụng thuốc ức chế men chuyển phối hợp thuốc lợi tiểu trong phòng ngừa đột quỵ thứ phát.	I	A
Việc xác định mức huyết áp mục tiêu và lựa chọn thuốc huyết áp cần được cá thể hoá trên từng bệnh nhân, tuỳ theo đặc điểm lâm sàng, bệnh nội khoa đi kèm và mức tăng huyết áp.	IIa	B
Điều trị hạ huyết áp làm giảm nguy cơ đột quỵ thiếu máu não tái phát, xuất huyết não và các biến cố mạch máu trên các bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA có huyết áp trung bình ≥ 130/80mmHg.	IIa	B
Tất cả bệnh nhân bị đột quỵ cấp nên được theo dõi huyết áp trong vòng 48 giờ sau khởi phát. Các bệnh nhân bị đột quỵ nhồi máu thỏa tiêu chí điều trị tiêu huyết nên được hạ áp < 185/110 mg trước và trong vòng 24 giờ sau điều trị. Tất cả bệnh nhân bị đột quỵ nhồi máu với huyết áp >220/120/mmHg nên hạ áp thận trọng (không quá 20%) trong vòng 24 giờ.	IIa	C

2. Đái tháo đường

Đái tháo đường được xem là yếu tố nguy cơ độc lập gây đột quỵ thiếu máu não. Nghiên cứu Framingham và nghiên cứu tim mạch Honolulu cho thấy ở bệnh nhân đái tháo đường, nguy cơ đột quỵ ở nam sẽ tăng gấp 1.8 – 2.2 lần và ở nữ gấp 2.2 lần. Tại Nhật Bản, trong nghiên cứu Hisayama, những bệnh nhân có rối loạn dung nạp đường có nguy cơ đột quỵ cao gấp 1.6 – 3 lần. Tần suất bệnh nhân đột quỵ có kèm đái tháo đường vào khoảng 15 - 33%. Do đó, bệnh nhân sau đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA cần được tầm soát đái tháo đường bằng cách xét nghiệm đường huyết lúc đói, HbA1c hoặc nghiệm pháp dung nạp đường. Trong đó, HbA1c cho thấy ưu điểm hơn các xét nghiệm còn lại vì không cần phải nhịn ăn, ít bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn, thuốc dùng kèm, tình trạng căng thẳng, hoặc có các bệnh đi kèm. Khoảng 20% bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA lúc nhập viện có kèm đái tháo đường nếu được làm các xét nghiệm chẩn đoán. Các bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ mắc phải các biến cố mạch máu lớn và mạch máu nhỏ trong tương lai. Tuy vậy, các thuốc điều trị đái tháo đường hiện tại đã được chứng minh ngoài tác dụng hạ đường huyết còn có khả năng làm giảm các biến cố mạch máu, giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến tim mạch trên các bệnh nhân đái tháo đường.

Nghiên cứu DCCT và UKPDS đã chứng minh kiểm soát đường huyết tích cực có thể bảo vệ bệnh nhân đái tháo đường trước các biến cố mạch máu nhỏ bao gồm bệnh mạch máu

võng mạc, bệnh thần kinh ngoại biên hay bệnh thận mạn; nhưng không cho thấy lợi ích trên các biến cố mạch máu lớn như đột quỵ. Lợi ích của kiểm soát đường huyết tích cực nổi bật lên khi theo dõi lâu dài các bệnh nhân trong 2 nghiên cứu DCCT và UKPDS đối với các biến cố tim mạch không phải đột quỵ. Không có đủ bằng chứng ủng hộ cho mục tiêu kiểm soát đường huyết tích cực (HbA1c < 6% hoặc 6.5%) nhằm giảm nguy cơ đột quỵ tái phát đối với các bệnh nhân có tiền sử đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA. Các chuyên gia cho rằng lợi ích của kiểm soát đường huyết tích cực trên các biến cố mạch máu lớn có vẻ chỉ giới hạn ở các bệnh nhân trẻ mới mắc đái tháo đường gần đây mà chưa có các bệnh mạch máu khác đi kèm. Với các bệnh nhân lớn tuổi, mục tiêu HbA1c cho phép 7%-8% thậm chí 8%-9% nhằm giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Các vấn đề cần quan tâm trong điều trị đái tháo đường bao gồm kiểm soát đường huyết (mục tiêu HbA1c ≤ 7,0) bằng các biện pháp thay đổi lối sống và thuốc uống, kiểm soát huyết áp và cholesterol máu.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Bệnh nhân sau đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA cần được tầm soát đái tháo đường bằng cách xét nghiệm đường huyết lúc đói, HbA1c, hoặc nghiệm pháp dung nạp đường.	IIa	C
Điều trị đái tháo đường, bao gồm kiểm soát đường huyết (mục tiêu HbA1c ≤ 7%) bằng các biện pháp thay đổi lối sống và thuốc uống, kiểm soát huyết áp và cholesterol máu.	I	C
Nên lựa chọn nhóm thuốc hạ đường huyết có bằng chứng làm giảm các biến cố mạch máu do đái tháo đường (đột quỵ, nhồi máu cơ tim, tử vong do nguyên nhân tim mạch).	I	B
Bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA có đái tháo đường cần được chăm sóc đa phương diện, bao gồm: thay đổi lối sống, thuốc, tư vấn dinh dưỡng, nhằm đạt được mức đường huyết mục tiêu.	I	C
Bệnh nhân tiền đái tháo đường nên thay đổi thói quen sinh hoạt, bao gồm: thay đổi chế độ ăn hợp lý, tập thể dục thường xuyên, bỏ hút thuốc lá, giúp ngăn tình trạng tiền đái tháo đường trở thành đái tháo đường.	IIa	B
Tầm soát tiền đái tháo đường hoặc đái tháo đường trên bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA bằng xét nghiệm HbA1c có ưu điểm không cần nhịn ăn và chỉ lấy một mẫu máu.	IIa	C

3. Rối loạn lipid máu

Rối loạn lipid máu được xem là yếu tố nguy cơ của đột quỵ thiếu máu não. Khi cholesterol máu tăng cao ≥ 310 mg/dL sẽ làm tăng nguy cơ đột quỵ. Điều trị rối loạn lipid máu đặc biệt là điều trị tăng LDL- Cholesterol đóng vai trò quan trọng trong phòng ngừa đột quỵ. Các nghiên cứu phòng ngừa nguyên phát cho thấy statin, chất ức chế men HMG CoA, giúp làm giảm LDL- C đồng thời làm giảm nguy cơ đột quỵ thiếu máu não. Tuy nhiên số liệu trong nghiên cứu phòng ngừa thứ phát chưa được nhiều.

Nghiên cứu SPARCL (the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol level), một nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên tiến hành trên 4,731 bệnh nhân đột quỵ hoặc cơn thoáng thiếu máu não và không có tiền sử bệnh mạch vành, có mức LDL-C trong khoảng từ 100 đến 190 mg%, phân thành hai nhóm: một nhóm được điều trị với atorvastatin 80 mg so sánh với nhóm điều trị với giả dược. Sau 4.9 năm theo dõi, tỷ lệ đột quỵ tái phát ở nhóm điều trị với atorvastatin 80 mg là 11.2% thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị với giả dược là 13.1% (P = 0.003). Atorvastatin cho thấy lợi ích ở tất cả các nhóm tuổi, giới, đặc biệt là đối với phân nhóm đột quỵ thiếu máu não.

Hiện tại chưa có đầy đủ chứng cứ từ các nghiên cứu để xác định mức LDL-c mục tiêu trong phòng ngừa đột quỵ thứ phát, tuy nhiên trong một phân tích dưới nhóm của nghiên cứu SPARCL đã cho thấy việc làm giảm ≥ 50% giá trị LDL-C so với mức LDL-C hiện tại của bệnh nhân hoặc giảm LDL-C ≤ 70 mg% có thể làm giảm 28% nguy cơ tái phát đột quỵ (P = 0.0018) và không làm tăng nguy cơ xuất huyết não. Gần đây, nghiên cứu IMPROVE-IT cho thấy khi kết hợp ezetimibe với simvastatin sẽ làm giảm LDL-c hiệu quả hơn và quan trọng hơn, việc kết hợp này đã làm giảm thêm các biến cố tim mạch và đột quỵ.

Hai nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs), SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) và TST (Treat Stroke to Target) cho thấy lợi ích đáng kể từ liệu pháp hạ lipid máu trong việc ngăn ngừa các biến cố tim mạch, bao gồm cả đột quỵ. Atorvastatin 80 mg trong nghiên cứu SPARCL giúp giảm tái phát đột quỵ; trong khi nghiên cứu TST cho thấy mức LDL-C mục tiêu < 70 mg/dL giúp ngăn ngừa biến cố tim mạch chính vượt trội hơn mức LDL-C mục tiêu từ 90 đến 110 mg/dL. Các nghiên cứu RCTs khác về các liệu pháp hạ lipid càng củng cố cho kết luận của hai nghiên cứu trên: bệnh nhân bệnh tim mạch do xơ vữa (ASCVD) nguy cơ cao cần được điều trị tích cực bằng statin liều cao, và nếu mức LDL-C vẫn duy trì ≥ 70 mg/dL (≥ 1.8 mmol/L) dù đã điều trị bằng statin với liều dung nạp tối đa thì việc kết hợp thêm các liệu pháp non-statin khác (ezetimibe, siRNA [inclisiran] hay PCSK9i) là cực kỳ cần thiết; đặc biệt đối với bệnh nhân có nguy cơ rất cao, mức LDL-C mục tiêu càng cần thấp hơn nữa.

Ngoài statin, hiện chưa có đủ chứng cứ từ các nghiên cứu cho thấy các thuốc điều trị tăng triglyceride máu, HDL-c thấp hay giảm lipoprotein (a) như fibrates, niacin và ức chế hấp thu cholesterol giúp làm giảm nguy cơ đột quỵ thứ phát.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA cần được đánh giá dung mạo lipid máu và điều trị tích cực rối loạn lipid máu bằng statin liều cao.	I	B
Đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA do nguyên nhân xơ vữa, mục tiêu LDL-C khuyến cáo <70mg% để ngừa các biến cố tim mạch chính.	I	A
Bệnh nhân có kèm các bệnh lý tim mạch do xơ vữa cần được điều trị rối loạn lipid máu theo khuyến cáo điều trị của ACC/AHA 2013 bao gồm thay đổi lối sống, điều chỉnh chế độ ăn và dùng thuốc.	I	A
Khi chưa đạt được mức LDL-c mục tiêu với statin, việc kết hợp thêm ezetimibe là lựa chọn hợp lý.	IIb	B
Không nên chỉ định thường quy Statin đối với các bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết não	III	C

Mức LDL-C vẫn > 70 mg/dL với liều statin tối ưu trong ít nhất 6 tuần cần kết hợp thêm các liệu pháp non-statin khác như ezetimibe, siRNA (inclisiran) hay PCSK9i để ngăn các biến cố bệnh tim mạch do xơ vữa.	IIa	B
Đánh giá độ an toàn và sự tuân thủ của bệnh nhân thông qua dung mạo lipid máu từ 4 đến 12 tuần sau khi bắt đầu dùng statin hoặc sau khi chỉnh liều; và mỗi 3 đến 12 tháng sau khi đạt LDL-C.	I	A

4. Thay đổi lối sống

Những cá nhân có yếu tố nguy cơ đột quỵ và những bệnh nhân bị đột quỵ cần được đánh giá nguy cơ bệnh mạch máu và điều chỉnh lối sống (chế độ ăn, hoạt động thể lực, giảm cân, hút thuốc lá và uống rượu). Bệnh nhân nên được thu nhận thông tin và tư vấn về chiến lược điều trị bởi các bác sĩ chuyên ngành thích hợp.

i. Hút thuốc lá

Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ quan trọng của xơ vữa mạch máu, làm tăng nguy cơ mắc bệnh mạch vành, đột quỵ tiên phát và bệnh mạch máu ngoại biên. Bằng chứng về mối liên quan này rất rõ ràng, tuy nhiên có rất ít nghiên cứu về hút thuốc lá và nguy cơ đột quỵ tái phát. Theo Cardiovascular Health Study, hút thuốc lá làm tăng đáng kể nguy cơ đột quỵ tái phát ở người lớn tuổi (HR = 2.06; 95% CI, 1.39–3.56).

Những nghiên cứu gần đây mở rộng trên các đối tượng tiếp xúc với môi trường khói thuốc (hay hút thuốc lá "thụ động") cũng cho thấy tăng nguy cơ đột quỵ. Tuy nhiên, chưa có thử nghiệm lâm sàng nào đánh giá hiệu quả của việc ngưng thuốc trong phòng ngừa tái phát đột quỵ mặc dù đã có những bằng chứng mạnh mẽ về tác hại của thuốc lá và lợi ích của việc ngưng hút thuốc.

Dù đã biết tác hại, nhiều người vẫn tiếp tục hút thuốc lá và trở nên "lệ thuộc" hay "nghiện" thuốc lá. Nghiện thuốc lá bao gồm việc lệ thuộc vào chất nicotine (khi bỏ thuốc gây ra các triệu chứng khó chịu) và lệ thuộc hành vi (khi hút thuốc đã trở thành một thói quen). Theo khuyến cáo của WHO, các biện pháp điều trị được chứng minh là có hiệu quả bao gồm điều trị nhận thức thay đổi hành vi, chế phẩm nicotine thay thế hay các thuốc hỗ trợ khác (bupropion, varenicline). Tùy trường hợp, bác sĩ quyết định dùng biện pháp điều trị nào, đơn thuần hay kết hợp 2 thậm chí 3 biện pháp.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA cần được khuyên ngưng hút thuốc	I	C
Bệnh nhân cũng cần tránh tiếp xúc với môi trường có khói thuốc lá (hút thuốc lá thụ động)	IIa	B
Các biện pháp hỗ trợ cai thuốc lá bao gồm nhận thức hành vi, chế phẩm nicotine thay thế hay các thuốc hỗ trợ khác đều có hiệu quả giúp cai thuốc lá	I	A

ii. Uống rượu bia

Sử dụng các thức uống có lượng cồn quá mức là yếu tố nguy cơ gây ra đột quỵ do dẫn đến tăng huyết áp, tăng đông máu, giảm lưu lượng tưới máu não và làm xuất hiện rung nhĩ. Bằng chứng từ các nghiên cứu hiện tại chủ yếu đưa ra mối liên hệ giữa uống rượu và đột quỵ tiên phát, còn lại rất ít nghiên cứu về nguy cơ đột quỵ tái phát. Nhìn chung, mối tương quan giữa lượng rượu uống với đột quỵ thiếu máu não tiên phát theo hình chữ J, nghĩa là, với lượng rượu ít – trung bình lại có hiệu quả bảo vệ (do làm tăng HDL-C, apoprotein A1, giảm fibrinogen và giảm kết tập tiểu cầu). Mục tiêu hàng đầu của phòng ngừa đột quỵ thứ phát là giảm và ngưng uống rượu đối với các bệnh nhân nghiện rượu bằng các biện pháp tham vấn.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Những bệnh nhân đột quỵ kể cả đột quỵ thiếu máu não và xuất huyết não cần giảm hoặc ngưng hoàn toàn uống rượu.	I	C
Lượng rượu ít – trung bình (2 ly mỗi ngày với nam và 1 ly mỗi ngày với phụ nữ không mang thai) có thể chấp nhận được. Bệnh nhân chưa từng uống rượu thì không nên uống.	IIb	B

iii. Thừa cân và béo phì

Hiện nay, thừa cân và béo phì có xu hướng tăng nhanh và phổ biến trong cộng đồng. Tổ chức y tế thế giới định nghĩa béo phì khi chỉ số khối cơ thể BMI (Body mass index) ≥ 30 kg/m^2. Béo phì làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch, đặc biệt là bệnh mạch vành và đột quỵ thông qua rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, đề kháng insulin, đái tháo đường. Những nghiên cứu về dịch tễ gần đây cho thấy nguy cơ đột quỵ bắt đầu tăng tuyến tính khi chỉ số BMI trên 20, nghĩa là cứ tăng 1kg/m^2 thì nguy cơ đột quỵ tăng thêm 5%.

Giảm cân có thể thực hiện bằng cách thay đổi lối sống hành vi, dùng thuốc hoặc phẫu thuật. Tuy nhiên, dữ liệu về hiệu quả của những biện pháp này còn hạn chế. "Look AHEAD" là nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên duy nhất nhằm đánh giá hiệu quả của giảm cân bằng liệu pháp thay đổi hành vi trên các yếu tố nguy cơ tim mạch ở các bệnh nhân đái tháo đường type 2. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, mức giảm cân đạt được (6% trọng lượng ban đầu) không làm giảm được các biến cố tim mạch do khó khăn việc duy trì cân nặng đạt được.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA cần được đánh giá tình trạng béo phì bằng chỉ số BMI.	I	C
Mặc dù giảm cân làm giảm các yếu tố nguy cơ tim mạch, tuy nhiên trong bệnh lý đột quỵ, vai trò này vẫn chưa rõ	IIb	C

iv. Hoạt động thể lực

Tổ chức ACC/AHA khuyến cáo mức hoạt động thể lực đối với người lớn bình thường là 3 – 4 buổi/tuần, thời gian trung bình khoảng 40 phút/buổi với cường độ trung bình – cao. Cường độ tập luyện trung bình được cho là đủ gây ra đổ mồ hôi hoặc tăng nhịp tim

đáng kể (ví dụ đi bộ nhanh) và cường độ cao bao gồm những bài tập như chạy bộ. Ở Mỹ, mặc dù nhận thức tốt về lợi ích của việc luyện tập, tỉ lệ đạt được như mức khuyến cáo vẫn < 50%. Hơn nữa, hoạt động thể lực còn giảm 10 – 30% nguy cơ đột quỵ và bệnh mạch vành thông qua việc giảm cân, giảm huyết áp, cải thiện lipid máu, giảm sự đề kháng insulin. Điều này chỉ được ghi nhận rõ ràng qua các nghiên cứu dịch tễ học, tuy nhiên chưa có các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên.

Đối với bệnh nhân đột quỵ, tàn phế là rào cản khiến bệnh nhân khó có thể vận động trở lại do yếu chi, mất thăng bằng hoặc suy giảm nhận thức. Vì vậy, tỉ lệ thấp bệnh nhân sau đột quỵ tham gia hoạt động tập luyện là điều hiển nhiên. Tuy nhiên, thay đổi thái độ, ý thức về việc luyện tập cũng không dễ dàng; ngay cả khi bệnh nhân được tham vấn trực tiếp và khuyến khích lặp lại nhiều lần. Do vậy, bệnh nhân đột quỵ cần bắt đầu một chương trình toàn diện, tập luyện đều đặn dưới sự hướng dẫn của chuyên gia về vật lý trị liệu, phù hợp với từng cá nhân.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA có khả năng tham gia hoạt động thể lực cần tập luyện khoảng 3 – 4 buổi/tuần, kéo dài trung bình 40 phút/buổi với cường độ trung bình – nặng để giảm các yếu tố nguy cơ đột quỵ	IIa	C
Khi bệnh nhân đột quỵ có thể bắt đầu các hoạt động thể chất, cần xây dựng chương trình định hướng toàn diện cho bệnh nhân	IIa	C
Những bệnh nhân tàn phế nặng sau đột quỵ nên có sự hướng dẫn của các chuyên gia vật lý trị liệu và phục hồi chức năng trong giai đoạn ban đầu.	IIb	C

v. Dinh dưỡng

Thiếu dinh dưỡng là vấn đề thường gặp ở bệnh nhân sau đột quỵ, liên quan đến ăn uống kém, rối loạn hấp thu và chuyển hóa; bao gồm cả thiếu vi chất, tinh bột, đạm và chất béo. Hiện tại có nhiều cách để đánh giá tình trạng dinh dưỡng như chỉ số BMI, chu vi cánh tay, nồng độ Albumin máu…tuy nhiên chưa có phương pháp nào là tiêu chuẩn vàng. Theo những cách tính trên, tỉ lệ thiếu dinh dưỡng ở bệnh nhân đột quỵ cấp ước tính khoảng 8 – 13% và ảnh hưởng nhiều trong những tuần đầu sau đột quỵ. Một nghiên cứu nhẫu nhiên nhỏ khoảng 124 bệnh nhân cho thấy tham vấn dinh dưỡng cho bệnh nhân đột quỵ có nguy cơ về dinh dưỡng (BMI < 20kg/m^2, ăn uống kém hoặc sụt cân gần đây) có thể cải thiện cân nặng và cải thiện chất lượng cuộc sống cũng như chức năng vận động sau 3 tháng. Tuy nhiên những bằng chứng này vẫn chưa đầy đủ.

Chưa có dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ và thử nghiệm lâm sàng về chế độ ăn chuyên biệt cho những bệnh nhân đột quỵ để phòng ngừa tái phát, do đó, các khuyến cáo hiện tại dựa vào các nghiên cứu trên dân số chung. Nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên lớn cho thấy chế độ ăn Địa Trung Hải (giàu cá, trái cây, rau quả, các loại hạt và dầu olive) hiệu quả đáng kể so với chế độ ít chất béo đơn thuần trên các yếu tố nguy cơ tim mạch cũng như dự phòng đột quỵ, nhồi máu cơ tim và tử vong do nguyên nhân tim mạch ở nhưng bệnh nhân có nguy cơ cao. Bên cạnh đó, chế độ ăn hạn chế muối (1.5g – 2g/ngày) cũng cần thiết để giảm huyết áp và nguy cơ đột quỵ.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Đánh giá tình trạng dinh dưỡng cho tất cả các bệnh nhân đột quỵ hoặc TIA để có kế hoạch tư vấn chế độ dinh dưỡng chuyên biệt	I	B
Những bệnh nhân tiền căn đột quỵ hoặc TIA cần giảm lượng muối ăn vào hàng ngày < 2.5g	IIa	C
Những bệnh nhân đột quỵ hoặc TIA nên thay đổi chế độ ăn Địa Trung Hải, tập trung vào rau củ, trái cây, ngũ cốc, sản phẩm từ sữa ít béo, thịt gia cầm, cá, các loại đậu, hạt	IIa	C

II. CÁC THUỐC KHÁNG KẾT TẬP TIỂU CẦU

Cơ chế chính thường gặp của bệnh lý đột quỵ thiếu máu não, cơn đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim cấp là do mảng xơ vữa được hình thành và tiến triển gây hẹp lòng mạch máu hoặc huyết khối trong lòng mạch máu. Quá trình kết dính, hoạt hoá và ngưng kết tiểu cầu đóng vai trò chính gây ra huyết khối động mạch. Việc điều trị kháng kết tập tiểu cầu cho thấy làm giảm đến 25% biến cố đột quỵ thiếu máu não, nhồi máu cơ tim không gây tử vong cũng như giúp làm giảm 25% biến cố tử vong do nguyên nhân mạch máu (BMJ 2002; 324:71-86). Vì vậy bệnh nhân sau đột quỵ thiếu máu não hay TIA do cơ chế huyết khối mảng xơ vữa cần được điều trị bằng thuốc kháng kết tập tiểu cầu.

1. Aspirin

Aspirin ức chế không hồi phục men COX 1 và ngăn kết tập tiểu cầu. Trong một phân tích tổng quan hệ thống (trên 10 nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên) cho thấy aspirin giúp làm giảm 13% các biến cố mạch máu nghiêm trọng trên bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA. Aspirin với liều từ 50-1500 mg/ngày cho hiệu quả tương đương nhau, tuy nhiên liều tối ưu nhất cân bằng giữa hiệu quả điều trị và biến cố xuất huyết là từ 75-325 mg/ngày.

2. Clopidogrel

Clopidogrel có tác dụng ức chế chọn lọc và không hồi phục thụ thể P2Y12 trên bề mặt tiểu cầu qua đó ức chế sự hoạt hóa tiểu cầu bởi ADP. Clopidogrel cho thấy có nhiều lợi ích hơn aspirin trong các trường hợp bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ cao (tiền sử đột quỵ thiếu máu não trước đó, bệnh mạch máu ngoại biên, bệnh mạch vành và đái tháo đường). Nghiên cứu CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) tiến hành phân nhóm ngẫu nhiên trên 19,185 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não, nhồi máu cơ tim hoặc có bệnh lý mạch máu ngoại biên vào hai nhóm điều trị: aspirin 325 mg/ngày hoặc clopidogrel 75mg/ngày. Kết quả, clopidogrel giúp làm giảm 8.7% biến cố gộp (bao gồm đột quỵ tái phát, nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do nguyên nhân mạch máu) ($p = 0.043$). Tuy nhiên, khi xét riêng trên phân nhóm các bệnh nhân đã bị đột quỵ trước đó, kết quả cho thấy clopidogrel có nhiều lợi ích hơn nữa so với aspirin trong việc phòng ngừa các biến cố đột quỵ thứ phát.

3. Cilostazol

Trong nghiên cứu Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS), so với giả dược, cilostazol với liều 200 mg/ngày giúp giảm có ý nghĩa thống kê 41.7% nguy cơ đột quỵ tái phát. Nghiên cứu CSPS 2 (Cilostazol Stroke Prevention Study 2) là nghiên cứu đa trung tâm, phân nhóm

ngẫu nhiên, mù đôi so sánh hiệu quả và tính an toàn của cilostazol so với aspirin trong phòng ngừa đột quỵ thứ phát ở các bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não không do huyết khối từ tim. Nghiên cứu gồm 2,716 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não khởi phát trong vòng 26 tuần được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm: điều trị với cilostazol 100mg x 2 lần/ngày hoặc aspirin 81 mg x 1 lần/ngày. Kết quả, so với aspirin, cilostazol làm giảm 25.7% nguy cơ tương đối đột quỵ ($p = 0.0357$) và giảm 54.2% nguy cơ tương đối các biến cố chảy máu ($p = 0.0004$). Cilostazol ghi nhận đạt hiệu quả trong phòng ngừa đột quỵ thứ phát, đặc biệt là trên nhóm bệnh nhân bệnh lý mạch máu nhỏ. Ngoài ra Cilostazol ít gây biến cố xuất huyết hơn so với aspirin, trong đó quan trọng là biến cố xuất huyết não. CSPS 2 là nghiên cứu bao gồm các đối tượng châu Á, do vậy Cilostazol được xem là thuốc kháng kết tập tiểu cầu phù hợp với cơ chế bệnh sinh đột quỵ trên bệnh nhân châu Á.

4. Điều trị phối hợp kháng kết tập tiểu cầu

4.1 Aspirin phối hợp Dipyridamol

Nghiên cứu ESPS 2 (European Stroke Prevention Study 2) tiến hành phân nhóm ngẫu nhiên 6,602 bệnh nhân có tiền căn đột quỵ thiếu máu não (76%) hoặc TIA (24%) sử dụng as- pirin liều thấp/dipyridamole phóng thích chậm (25 mg/200mg) x 2 lần/ ngày hoặc aspirin 25 mg x 2 lần/ngày hoặc diyridamole phóng thích chậm hoặc giả dược. Kết quả nghiên cứu cho thấy, sau 24 tháng theo dõi, bệnh nhân trong nhóm điều trị phối hợp giảm được 23.1% nguy cơ đột quỵ so với nhóm sử dụng aspirin đơn độc ($p = 0.0006$), giảm được 24.7% so với nhóm sử dụng dipyridamole đơn độc ($p = 0.0002$) và giảm được 37% so với nhóm sử dụng giả dược ($p < 0.0001$).

Nghiên cứu ESPRIT (European/Australiasian Stroke Prevention in Reversible Ischeamia Tri- al) là nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên so sánh hiệu quả điều trị aspirin đơn độc so với dạng phối hợp aspirin/dipyridamole ở bệnh nhân có tiền căn đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA trong vòng 6 tháng. Sau 3.5 năm theo dõi, tỷ lệ các biến cố chính (đột quỵ tái phát, nhồi máu cơ tim, tử vong do nguyên nhân mạch máu và các biến chứng xuất huyết nặng) ở nhóm điều trị phối hợp thấp hơn so với nhóm điều trị aspirin đơn độc (13% so với 16%) (nguy cơ tuyệt đối giảm 1% mỗi năm). Dạng phối hợp aspirin/dyptridamole cho thấy hiệu quả hơn aspirin đơn độc trong phòng ngừa đột quỵ thứ phát. Tác dụng phụ thường gặp nhất là đau đầu.

4.2 Aspirin phối hợp với Clopidogrel

Trong nghiên cứu CAPRIE, clopidogrel cho thấy có nhiều lợi ích hơn aspirin trên các bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ mạch máu. Nghiên cứu MATCH (Management of Atherothrom- bosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attacks or Isch- emic Stroke) thực chất là nghiên cứu mở rộng của nghiên cứu CAPRIE, bằng việc phối hợp thêm aspirin cùng với clopidogrel với hy vọng sẽ mang lại lợi ích nhiều hơn cho bệnh nhân. Nghiên cứu đã tiến hành phân nhóm ngẫu nhiên 7,599 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA gần đây (< 3 tháng) và có nguy cơ cao tương tự trong nghiên cứu CAPRIE thành hai nhóm: điều trị clopidogrel (75 mg/ngày) phối hợp với aspirin (75 mg/ngày) so với điều trị clopidogrel đơn độc (75mg/ngày). Kết quả nghiên cứu cho thấy, không có sự khác biệt về tiêu chí chính (biến cố gộp gồm nhồi máu cơ tim cấp, đột quỵ thiếu máu não và tử vong do nguyên nhân mạch máu) giữa hai nhóm điều trị. Bên cạnh đó, việc phối hợp clopidogrel và aspirin còn làm tăng tỷ lệ xuất huyết nặng và xuất huyết đe doạ tính mạng (nguy cơ tuyệt đối tăng 1.3%).

Khác với MATCH, nghiên cứu CHARISMA (The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance) đánh giá hiệu quả việc điều trị clopidogrel (75 mg/ngày) phối hợp với aspirin (75-162 mg/ngày) so với điều trị aspirin đơn độc (75-162 mg/ngày) trên 15.603 bệnh nhân có nguy cơ cao bị huyết khối mảng xơ (bao gồm đột quỵ, bệnh mạch vành, bệnh động mạch ngoại biên có triệu chứng hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ của tình trạng xơ vữa động mạch). Sau 28 tháng theo dõi, điều trị phối hợp clopidogrel và aspirin không hiệu quả hơn so với điều trị aspirin đơn độc trong việc làm giảm tỷ lệ đột quỵ, nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do nguyên nhân tim mạch ($p = 0.22$), nhưng lại làm tăng tỷ lệ xuất huyết có ý nghĩa ở nhóm điều trị phối hợp.

Nghiên cứu SPS3 gồm 3,026 bệnh nhân nhồi máu não lỗ khuyết được chẩn đoán xác định bằng hình ảnh cộng hưởng từ được phân nhóm ngẫu nhiên vào hai nhóm điều trị: aspirin (325 mg/ngày) phối hợp với clopidogrel (75 mg/ngày) và aspirin (325 mg/ngày) đơn độc. Sau 3.4 năm theo dõi, nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ đột quỵ tái phát (đột quỵ thiếu máu não hoặc xuất huyết não) giữa hai nhóm. Tuy nhiên kết quả đáng lưu ý là tỷ lệ tử vong lại cao hơn có ý nghĩa ở nhóm điều trị phối hợp ($p = 0.004$).

Từ kết quả của ba nghiên cứu trên cho thấy lợi ích của điều trị phối hợp aspirin và clopidogrel trên các bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA bị che mờ bởi nguy cơ xuất huyết khi duy trì điều trị phối hợp này trong thời gian dài. Do đó hai nghiên cứu gần đây đã đánh giá hiệu quả của điều trị phối hợp ngay sau khi bệnh nhân vừa bị đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA và sử dụng trong thời gian ngắn hạn. Nghiên cứu FASTER (Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to Prevent Early Recurrence) thu nhận bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não nhẹ hoặc TIA khởi phát trong vòng 24 giờ và tiến hành đánh giá hiệu quả của điều trị phối hợp (Aspirin 81mg/ngày với clopidogrel liều nạp 300 mg/ngày sau đó chuyển sang 75mg/ngày) so với aspirin đơn độc trong phòng ngừa đột quỵ thứ phát. Mặc dù nghiên cứu phải dừng lại sớm do tốc độ tuyển bệnh chậm, tuy nhiên kết quả phân tích sơ bộ cho thấy điều trị phối hợp aspirin và clopidogrel có xu hướng làm giảm tỷ lệ biến cố đột quỵ thiếu máu não và chỉ làm tăng 1% nguy cơ xuất huyết não có triệu chứng. Tiếp nối FASTER, nghiên cứu CHANCE là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng được tiến hành phân nhóm ngẫu nhiên 5,170 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não nhẹ hoặc TIA nguy cơ cao khởi phát trong vòng 24 giờ vào hai nhóm điều trị: phối hợp clopidogrel và aspirin trong 21 ngày đầu tiên, sau đó tiếp tục được điều trị với clopidogrel và nhóm điều trị aspirin đơn độc trong 90 ngày. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy, việc điều trị phối hợp giúp làm giảm tỷ lệ đột quỵ tái phát có ý nghĩa thống kê so với điều trị aspirin đơn độc ($p < 0.001$). Tiêu chí an toàn cho thấy tỷ lệ xuất huyết trung bình và nặng tương tự giữa hai nhóm. CHANCE kết luận những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não nhẹ hoặc TIA nguy cơ cao, khởi phát trong vòng 24 giờ khi được điều trị phối hợp aspirin và clopidogrel sẽ mang lại lợi ích vượt trội so với aspirin đơn độc trong phòng ngừa đột quỵ tái phát và không làm tăng nguy cơ xuất huyết. Tuy nhiên kết quả của nghiên cứu CHANCE bị giới hạn trên dân số đối tượng người Trung Quốc. Một nghiên cứu gần tương tự như CHANCE nhưng được tiến hành trên dân số mở rộng Châu Âu, Bắc Mỹ, Châu Đại Dương là nghiên cứu POINT. Một số điểm khác với CHANCE là nghiên cứu POINT thu tuyển bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não nhẹ hoặc TIA nguy cơ cao khởi phát trong vòng 12 giờ, liều nạp Clopidogrel là 600 mg (so với CHANCE là 300 mg) và thời gian điều trị phối hợp clopidogrel và aspirin kéo dài trong 90 ngày. Một lần nữa việc phối hợp điều trị kháng kết tập tiểu cầu kép cho kết quả giúp giảm tỷ lệ đột quỵ tái phát có ý nghĩa thống kê so với điều trị aspirin đơn độc ($p =0.02$). Nhóm điều trị kháng kết tập tiểu cầu kép có biến cố xuất huyết nhiều hơn nhưng không có sự khác biệt khi xét riêng các biến cố xuất huyết nội sọ hay xuất

huyết hệ thống nặng. Thời gian dùng kháng kết tập tiểu cầu kép kéo dài là nguyên nhân chính gây ra các biến cố xuất huyết.

4.3 Aspirin hoặc Clopidogrel phối hợp với Cilostazol

Phối hợp kép Aspirin hoặc Clopidogrel với Cilostazol thông qua nghiên cứu CSPS.com đã ghi nhận hiệu quả phòng ngừa đột quỵ tái phát tốt hơn Asprin hoặc Clopidogrel đơn trị và không làm tăng biến cố xuất huyết trên trên bệnh nhân có nguy cơ cao.

Trong nghiên cứu CSPS.com trên 1,879 bệnh nhân có nguy cơ đột quỵ tái phát cao bao gồm 1 trong các yếu tố: Hẹp >50% động mạch nội sọ hoặc ngoài sọ hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ mạch máu. Kết cục chính cho thấy phối hợp kép Cilostazol (100mg x 2 lần/ngày) với Aspirin (81-100mg/ngày) hoặc Clopidogrel (50 - 75mg/ngày) làm giảm 51% (p=0.001) nguy cơ tương đối đột quỵ so với Aspirin hoặc Clopidogrel đơn trị. Thời gian theo dõi trung bình là 1.4 năm (6 tháng – 3.5 năm).

Biến cố chảy máu xảy ra ở 33/921 (4%) bệnh nhân ở nhóm đơn trị và 38/910 (4%) bệnh nhân ở nhóm phối hợp kép với Cilostazol (p=0.55). Xuất huyết tiêu hóa xảy ra ở 9/910 (<1%) bệnh nhân ở nhóm đơn trị và 9/921 (<1%) bệnh nhân ở nhóm phối hợp với Cilostazol.

4.4. Aspirin phối hợp với Ticagrelor

Ticagrelor là một thuốc kháng tiểu cầu dùng đường uống không thuộc nhóm thienopyridine, có tác dụng ức chế trực tiếp có hồi phục thụ thể P2Y12 của tiểu cầu. Một số nghiên cứu cho thấy ticagrelor ức chế P2Y12 nhanh hơn, mạnh hơn và ổn định hơn so với clopidogrel. Tuy nhiên Ticagrelor đã không cho thấy được hiệu quả vượt trội so với Aspirin trong phòng ngừa đột quỵ trên các bệnh nhân đột quỵ nhẹ và TIA trong SOCRATES. Trong THALES, Ticagrelor phối hợp Aspirin cho hiệu quả vượt trội so với Aspirin trong phòng ngừa đột quỵ trên các bệnh nhân đột quỵ nhẹ hoặc TIA. Tuy nhiên, phối hợp Aspirin và Ticagrelor làm tăng có ý nghĩa các biến cố xuất huyết nặng.

Tháng 12/2021 nghiên cứu CHANCE 2 được công bố trên tạp chí NEJM đã tầm soát 11,255 bệnh nhân đột quỵ nhẹ hoặc TIA có mang gen khiếm khuyết chức năng enzym CYP2C19, là enzym cần thiết cho chuyển hóa Clopidogrel. Thử nghiệm tại phòng thí nghiệm cho thấy độ hoạt hóa tiểu cầu trên người mang gen khiếm khuyết chức năng enzym CYP2C19 sẽ bị suy giảm khi sử dụng Clopidogrel. Sau khi tầm soát, 6,412 bệnh nhân mang gen khiếm khuyết chức năng enzym CYP2C19 được chia làm hai nhóm ngẫu nhiên Ticagrelor phối hợp Aspirin và Clopidogrel phối hợp Aspirin trong vòng 21 ngày sau đó duy trì bằng Ticagrelor hoặc Clopidogrel trong 3 tháng. Ticagrelor cho kết quả vượt trội Clopidogrel khi phối hợp Aspirin (P=0.008). Các biến cố xuất huyết bất kỳ tăng có ý nghĩa ở nhóm Ticagrelor, tuy nhiên không ghi nhận sự khác biệt về biến cố xuất huyết nặng, xuất huyết nội sọ và xuất huyết gây tử vong.

4.5. Kháng kết tập tiểu cầu phối hợp với kháng đông

Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ cũng như Ủy ban châu Âu đã phê duyệt Rivaroxaban kết hợp với Aspirin cho bệnh tim mạch xơ vữa ổn định nhằm dự phòng các biến cố tim mạch thứ phát. Việc phê duyệt dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu COMPASS pha 3 được đăng trên tạp chí The New England Journal of Medicine vào năm 2017.

Trong thử nghiệm lâm sàng mù đôi này, 27,395 bệnh nhân với bệnh mạch máu xơ vữa ổn định được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm, hoặc rivaroxaban (2.5 mg x 2 lần/ngày) cộng với aspirin (100 mg x 1 lần/ngày), hoặc đơn trị rivaroxaban (5 mg x 2 lần/ngày) hoặc aspirin đơn thuần (100 mg x 1 lần/ngày)). Kết cục chính là sự kết hợp tử vong do tim mạch, đột quị, hoặc nhồi máu cơ tim. Nghiên cứu này đã ngừng sớm vì sự vượt trội của nhóm dùng rivaroxaban

cộng với aspirin qua thời gian theo dõi trung bình 23 tháng. Điều quan trọng cần lưu ý, những bệnh nhân mới bị đột quỵ thiếu máu não trong vòng 1 tháng đã bị loại khỏi thử nghiệm COMPASS. Tuy nhiên, nghiên cứu bao gồm nhiều bệnh nhân đột quỵ có tiền sử bệnh mạch vành và bệnh động mạch ngoại biên.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA không do thuyên tắc từ tim cần được điều trị phòng ngừa thứ phát bằng thuốc kháng kết tập tiểu cầu.	I	A
Liều khuyến cáo điều trị - Aspirin 50-325 mg/ngày - Dạng phối hợp aspirin 25mg và dipyramole 200mg x 2 lần/ngày - Cilostazol 100 mg x 2 lần/ngày - Clopidogrel 75 mg/ngày	 I I I IIa	 A B B B
Khuyến cáo lựa chọn thuốc kháng kết tập tiểu cầu nên được cá thể hoá trên từng bệnh nhân tuỳ thuộc vào tiền sử, yếu tố nguy cơ, sự dung nạp, hiệu quả của thuốc, chi phí điều trị và các đặc điểm lâm sàng khác.	I	C
Việc phối hợp aspirin và clopidogrel nên được bắt đầu trong vòng 24 giờ sau đột quỵ thiếu máu não nhẹ hoặc TIA và duy trì trong 3 tuần. Thời gian phối hợp aspirin và clopidogrel tối đa là 90 ngày.	I	A
Không khuyến cáo điều trị phối hợp kháng kết tập tiểu cầu dài hạn cho mục đích phòng ngừa thứ phát.	III	A
Bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA tái phát khi đang điều trị aspirin trước tiên cần chẩn đoán xác định lại cơ chế gây đột quỵ và kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ trước khi có ý định đổi thuốc kháng kết tập tiểu cầu. Ngoài ra cũng không có bằng chứng cho thấy tăng liều aspirin sẽ tăng thêm lợi ích bổ sung.	IIb	C
Điều trị kháng kết tập tiểu cầu kép với Cilostazol là lựa chọn hợp lý trên bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não nguy cơ tái phát cao, thời gian phối hợp kép với Cilostazol có thể kéo dài trên 6 tháng và không làm tăng biến cố xuất huyết.	IIa	B
Khuyến cáo sử dụng phối hợp Aspirin với Ticagrelor hơn là Aspirin với Clopidogrel trên bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não nhẹ hoặc TIA có mang gen khiếm khuyết chức năng enzym CYP2C19	I	B
Bệnh nhân có tiền căn đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA trên 1 tháng, có kèm bệnh mạch vành hoặc bệnh động mạch ngoại biên, khuyến cáo nên phối hợp Aspirin với Rivaroxaban liều thấp.	I	B

III. RUNG NHĨ VÀ CÁC THUỐC KHÁNG ĐÔNG

Rung nhĩ

Rung nhĩ làm rối loạn hoạt động co cơ tim bình thường dẫn đến giảm vận tốc dòng chảy trong tiểu nhĩ trái, đây là cơ sở hình thành nên cục huyết khối và gây ra các biến cố lấp mạch hệ thống. Trong trường hợp không có bệnh van tim, huyết khối thường được tạo thành từ tiểu nhĩ trái, ngược lại, huyết khối thường hình thành trong nhĩ trái. Rung nhĩ đã được xác định là một yếu tố nguy cơ quan trọng của đột quỵ thiếu máu não. Rung nhĩ làm tăng năm lần nguy cơ đột quỵ và tỷ lệ này còn tiếp tục tăng theo tuổi, làm tăng ba lần nguy cơ suy tim và tăng hai lần nguy cơ tử vong. Tại Hoa Kỳ, 15 – 20% các trường hợp đột quỵ được ghi nhận là có liên quan đến rung nhĩ. Mặt khác, so với bệnh nhân không rung nhĩ, đột quỵ thiếu máu não xảy ra trên bệnh nhân rung nhĩ thường nặng hơn, tỉ lệ biến chứng, tỉ lệ tử vong và nguy cơ tàn phế nặng đều cao hơn.

Phát hiện rung nhĩ

Khoảng 10% bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA phát hiện có rung nhĩ kèm theo lúc nhập viện, và có thêm 11% bệnh nhân được phát hiện rung nhĩ nếu làm ECG holter trong vòng 30 ngày sau đó.

Nhiều trường hợp rung nhĩ không được phát hiện trên điện tâm đồ tại thời điểm nhập viện dù rất nghi ngờ trên hình ảnh học và đã lặp lại điện tâm đồ nhiều lần sau đó. Đây là lý do cho sự xuất hiện của các dụng cụ theo dõi ECG liên tục được cấy dưới da (ICM Insertable cardiac monitor).

CRYSTAL AF là nghiên cứu RCT đầu tiên áp dụng phương pháp này trên bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não được công bố trên NEJM vào 2014. Nghiên cứu CRYSTAL AF bao gồm 441 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não có căn nguyên không xác định. Các bệnh nhân được chia làm hai nhóm: theo dõi ECG liên tục trong 6 tháng bằng thiết bị ICM và theo dõi thường quy. Kết quả tại thời điểm 6 tháng tỷ lệ phát hiện rung nhĩ ở nhóm theo dõi bằng ICM là 8.9% và 1.4% ở nhóm theo dõi thường quy (P<0.001).

STROKE AF là nghiên cứu RCT gần đây được đăng trên JAMA vào tháng 7/2021 gồm 496 bệnh nhân > 50 tuổi, có tiền căn đột quỵ được chẩn đoán do hai nhóm nuguyên nhân theo phân loại TOAST: bệnh lý mạch máu lớn và bệnh lý mạch máu nhỏ. Các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên 242 bệnh nhân được gắn ICM và 250 bệnh nhân được theo dõi theo tiêu chuẩn thường quy, bao gồm ECG và ECG 24 giờ.sau 12 tháng theo dõi, tỷ lệ phát hiện rung nhĩ ở nhóm gắn ICM là 12,1% và 1,8% ở nhóm theo dõi thường quy (P< 0,001).

Warfarin

Nhiều thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy lợi ích của Warfarin so với placebo trong dự phòng các biến cố thuyên tắc ở những bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim. Hiệu quả của Warfarin trong phòng ngừa đột quỵ thứ phát cũng được chứng minh qua nghiên cứu EAFT (European Atrial Fibrillation Trial). Nghiên cứu bao gồm 669 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim được phân ngẫu nhiên thành 3 nhóm: nhóm dùng warfarin (INR 2.0- 3.0), aspirin 300 mg/ ngày và placebo. So với placebo, warfarin làm giảm 47% tỷ lệ tử vong do biến cố mạch máu, nhồi máu cơ tim cấp, đột quỵ, hoặc thuyên tắc mạch hệ thống. Tỷ lệ đột quỵ hàng năm giảm từ 12% còn 4%. Nhìn chung, warfarin tương đối an toàn với tỷ lệ biến chứng xuất huyết nặng hàng năm là 1.3% so với 1% ở nhóm placebo hoặc aspirin. Ngoài ra, hiệu quả của warfarin còn được chứng minh qua kết quả của phân tích gộp từ nghiên

cứu SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study) với khả năng giảm tỷ lệ đột quỵ thiếu máu não tái phát từ 7,4% xuống 2,3% và vượt trội hơn điều trị bằng aspirin đơn thuần.

Warfarin đạt hiệu quả nhất ở mức INR 2,0 – 3,0 và giảm đáng kể khi INR dưới 2,0. Những bệnh nhân không duy trì INR trong phạm vi điều trị có nguy cơ cao bị cả biến cố chảy máu và huyết khối. Thời gian duy trì được INR trong phạm vi điều trị là một thước đo quan trọng; thời gian INRs dưới mức điều trị có nguy cơ cao biến cố tắc mạch, trong khi đó thời gian INR cao hơn mức điều trị có nguy cơ chảy máu nặng. Trong nghiên cứu ACTIVE W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events), bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng warfarin không duy trì được INR trong ít nhất 60% thời gian điều trị đã không nhận được lợi ích từ liệu pháp kháng đông. Đối với bệnh nhân có thời gian dưới mức tối ưu trong phạm vi điều trị với VKA, nên ưu tiên sử dụng thuốc kháng đông đường uống mới.

Kháng kết tập tiểu cầu

Kháng kết tập tiểu cầu không được khuyến cáo trong điều trị phòng ngừa đột quỵ thứ phát. Tuy nhiên do một số bệnh nhân không thích hợp để điều trị kháng vitamin K, một vài nghiên cứu đã được thực hiện nhằm đánh giá vai trò của kháng kết tập tiểu cầu trong phòng ngừa đột quỵ nguyên phát ở bệnh nhân có kèm theo rung nhĩ. Nghiên cứu ACTIVE A (Atrial fibrillation Clopidogrel trial with Irbesartan for prevention of vascular events) so sánh điều trị phối hợp aspirin và clopidogrel so với aspirin đơn độc ở 7550 bệnh nhân rung nhĩ có chống chỉ định với thuốc kháng vitamin K. Sau thời gian theo dõi trung bình 3,6 năm, tỷ lệ đột quỵ ở nhóm điều trị phối hợp là 2,4% thấp hơn so với nhóm aspirin là 3,3% (RR = 0,72, P<0,001). Tuy nhiên biến cố xuất huyết nặng hàng năm ở nhóm phối hợp cao hơn so với nhóm aspirin đơn độc (2,0% so với 1,3%).

Khi so sánh với Warfarin, kháng kết tập tiểu cầu ít hiệu quả hơn trong phòng ngừa đột quỵ nguyên phát. Nghiên cứu ACTIVE W (Atrial fibrillation clopidogrel trial with Irbesartan for prevention of vascular events) đánh giá hiệu quả của việc phối hợp clopidogrel và aspirin so với warfarin ở những bệnh nhân rung nhĩ có kèm theo ít nhất một yếu tố nguy cơ đột quỵ. Nghiên cứu này phải dừng lại sớm sau khi 3371 bệnh nhân được tuyển chọn do lợi ích vượt trội của warfarin so với kháng kết tập tiểu cầu kép (RR 1,44, p = 0,0003, 95% CI 1,18-1,76).

Thuốc kháng đông uống mới

Sự ra đời của các thuốc kháng đông uống mới đã thay đổi bức tranh phòng ngừa đột quỵ trên bệnh nhân rung nhĩ. Dabigatran là thuốc ức chế trực tiếp thrombin đầu tiên được FDA chấp thuận trong điều trị rung nhĩ. Trong nghiên cứu RELY (Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation), 18113 bệnh nhân có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ đột quỵ được phân ngẫu nhiên thành 3 nhóm dùng dabigatran 150 mg x 2 lần/ ngày, dabigatran 110 mg x 2 lần /ngày, hoặc warfarin. Sau thời gian theo dõi trung bình 2 năm, kết quả nghiên cứu cho thấy Dabigatran liều 150 mg làm giảm tỷ lệ đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống nhiều hơn so với warfarin (RR 0,66, 95% CI 0,53 – 0,82, p < 0,001), trong khi đó liều 110 mg có hiệu quả ngang bằng so với Warfarin (RR 0,91, 95% CI 0,74 – 1,11, p = 0,34). Dabigatran cũng an toàn hơn so với Warfarin với tỷ lệ đột quỵ xuất huyết hàng năm là 0.12% ở nhóm dabigatran 110 mg, 0,1% ở nhóm dabigatran 150 mg và 0,38% ở nhóm warfarin. Tóm lại, dabigatran liều 110 mg làm giảm tỷ lệ đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống tương đương và tỷ lệ biến cố xuất huyết nặng thấp hơn so với warfarin; dabigatran liều 150 mg làm giảm biến cố đột quỵ và thuyên tắc hệ thống nhiều hơn so với warfarin nhưng tỷ lệ biến cố xuất huyết lại tương đương.

Thuốc kháng đông đường uống khác với cơ chế ức chế trực tiếp yếu tố Xa là Rivaroxaban. Hiệu quả của rivaroxaban cũng đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Nghiên cứu ROCKET AF (Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation) bao gồm 14265 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim được phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm: một nhóm dùng Rivaroxaban 20 mg, một nhóm dùng warfarin. Đối với những bệnh nhân có độ lọc cầu thận 30-49mL/p, liều dùng rivaroxaban là 15 mg. Những bệnh nhân có độ lọc cầu thận dưới 30 mL/p bị loại khỏi nghiên cứu. Tỷ lệ đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch hệ thống hàng năm trên hai nhóm rivaroxaban và warfarin không có sự khác biệt (2,1%/ năm so với 2,4%/ năm, p = 0,12). Tỷ lệ biến cố xuất huyết nặng cũng tương tự giữa 2 nhóm (3,6% ở nhóm rivaroxaban so với 3,4% ở nhóm warfarin, p = 0,58). Tuy nhiên tỷ lệ xuất huyết nội sọ ở nhóm rivaroxaban thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm warfarin (0,5% so với 0,7%/năm, p = 0,02). Tỷ lệ xuất huyết đường tiêu hóa ở nhóm rivaroxaban cao hơn so với nhóm warfarin (3,2% so với 2,2%, p < 0,001).

Apixaban là một thuốc kháng đông uống khác cũng có cơ chế ức chế trực tiếp yếu tố Xa, hấp thu nhanh, thời gian bán hủy 12 giờ và 25% bài tiết qua thận. Hiệu quả của Apixaban đã được chứng minh qua 2 nghiên cứu. Trong nghiên cứu AVVEROES (Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent strokes study), 5599 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim và có một yếu tố nguy cơ đột quỵ được phân ngẫu nhiên thành hai nhóm, một nhóm dùng apixaban 5 mg x 2 lần/ ngày, nhóm còn lại dùng aspirin. Sau thời gian theo dõi trung bình 1.1 năm, nghiên cứu dừng lại sớm hơn do kết quả vượt trội của apixaban. Apixaban làm giảm biến cố đột quỵ và thuyên tắc hệ thống nhiều hơn aspirin (mức giảm 55%, p < 0.001), và không làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng.

Nghiên cứu ARISTOTLE (Apixaban for reduction in stroke and other thromboemnolic events in atrial fibrillation) tiến hành sau đó, bao gồm 18201 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim có ít nhất một yếu tố nguy cơ đột quỵ được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm, một nhóm dùng apixaban 5 mg x 2 lần/ ngày, nhóm còn lại dùng warfarin. Sau thời gian theo dõi trung bình 1.8 năm, nghiên cứu cho thấy tần suất đột quỵ hoặc thuyên tắc mạch hệ thống ở nhóm apixaban thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm warfarin (1.27%/ năm so với 1.6%/ năm, p = 0.001). Ngoài ra, apixaban còn giảm nguy cơ chảy máu nặng và tử vong do mọi nguyên nhân so với warfarin (tần suất chảy máu nặng ở hai nhóm lần lượt là 2,13%/năm và 3,09%/ năm, p < 0,001; tử vong do mọi nguyên nhân ở hai nhóm lần lượt là 3,52% và 3,94%, p = 0,047). Tỷ lệ xuất huyết nội sọ ở nhóm apixaban cũng thấp hơn đáng kể so với nhóm warfarin (0.33% so với 0.80%), p<0.001). Như vậy đối với những bệnh nhân rung nhĩ, apixaban có lợi hơn so với warfarin trong việc phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc hệ thống, ít biến cố xuất huyết hơn và tỷ lệ tử vong cũng ít hơn.

Cùng cơ chế tác động trên yếu tố Xa, Edoxaban là một thuốc kháng đông đường uống có tính chất ức chế chọn lọc cao, trực tiếp và có hồi phục yếu tố Xa tự do và hoạt tính prothrombinase. Khởi phát tác dụng nhanh trong vòng 1-2 giờ tương ứng với nồng độ đỉnh (C max), Edoxaban được hấp thu chủ yếu qua đường tiêu hóa mà không bị ảnh hưởng bởi thức ăn với sinh khả dụng đường uống xấp xỉ 62%. Edoxaban được thải trừ qua thận với tỉ lệ 50%, lượng còn lại được chuyển hóa và bài tiết qua đường mật. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả của Edoxaban, trong đó nghiên cứu ENGAGE AF-TIMI 48 tiến hành trên 21105 bệnh nhân từ 21 tuổi trở lên được chẩn đoán rung nhĩ không do van tim bằng điện tâm đồ trong vòng 12 tháng và nguy cơ đột quỵ trung bình đến cao với điểm CHADS 2 ≥2. Các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên thành 3 nhóm: một nhóm dùng Edoxaban liều 60mg 1lần/ngày, một nhóm dùng Edoxaban 30mg 1lần/ngày và một nhóm dùng Warfarin. Sau thời gian theo dõi trung bình 2,8 năm, nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đột quỵ/ thuyên tắc

mạch hệ thống hằng năm trên hai nhóm liều Edoxaban 60mg (liều giảm 30mg) và 30mg (liều giảm 15mg) không có sự khác biệt so với Warfarin (tương ứng 1,18% và 1,61% so với 1,5%, và p=0,005). Tỷ lệ biến cố xuất huyết nặng ở cả hai nhóm liều Edoxaban 60mg (liều giảm 30mg) và 30mg (liều giảm 15mg) thấp hơn có ý nghĩa so với warfarin. Tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch ở cả hai nhóm liều Edoxaban 60mg (liều giảm 30mg) và 30mg (liều giảm 15mg) cũng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với warfarin.

Một phân tích tổng hợp từ các nghiên cứu RELY, ROCKET AF, J-ROCKET AF, ARISTOTLE và ENGAGE AF TIMI so sánh hiệu quả và tính an toàn của kháng đông mới trên những bệnh nhân châu Á và ngoài châu Á. So với kháng vitamin K, thuốc kháng đông uống mới có hiệu quả phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc mạch hệ thống tương đương, đồng thời làm giảm biến cố xuất huyết nặng ở bệnh nhân châu Á nhiều hơn.

Phối hợp kháng đông và kháng kết tập tiểu cầu

Đến nay, chưa có thử nghiệm nào so sánh trực tiếp hiệu quả của việc phối hợp thuốc kháng đông và kháng kết tập tiểu cầu so với warfarin đơn độc trên những bệnh nhân đột quỵ. Tuy nhiên, trên đối tượng bệnh nhân rung nhĩ có hội chứng mạch vành cấp hoặc được đặt stent mạch vành, liệu pháp phối hợp thuốc đã được chứng minh là làm giảm các biến cố thuyên tắc mạch thứ phát: kháng kết tập tiểu cầu kép (aspirin phối hợp với một thuốc nhóm P2Y12) hiệu quả trong dự phòng huyết khối tắc mạch cho bệnh nhân có hội chứng vành cấp hoặc đặt stent mạch vành, trong khi đó, kháng đông uống lại hiệu quả trong dự phòng đột quỵ thiếu máu não cho bệnh nhân rung nhĩ. Điều khó khăn là làm sao cân bằng giữa lợi ích giảm tắc mạch thứ phát và nguy cơ chảy máu nặng khi phối hợp thuốc (có thể lên đến 2.2% trong tháng đầu và 4-12% trong năm đầu). Trong bối cảnh đó, nghiên cứu PIONEER AF-PCI (Prevention of Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing PCI) ra đời. Nghiên cứu này tiến hành phân ngẫu nhiên các bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim vừa được đặt stent mạch vành vào 3 nhóm điều trị: 1) rivaroxaban 15mg/ngày (hoặc 10mg / ngày nếu suy thận nặng) + clopidogrel 75mg/ngày (hoặc ticagrelor 90mg 2 lần / ngày hoặc prasugrel 10mg/ngày); 2) rivaroxaban 2.5mg 2 lần / ngày + aspirin (75-100mg / ngày) trong 12 tháng + clopidogrel 75mg / ngày (hoặc ticagrelor 90mg 2 lần / ngày hoặc prasugrel 10mg / ngày) trong 1, 6, 12 tháng; 3) warfarin (INR 2-3) + aspirin (75-100mg / ngày) trong 12 tháng + clopidogrel 75mg / ngày (hoặc ticagrelor 90mg 2 lần / ngày hoặc prasugrel 10mg / ngày) trong 1, 6, 12 tháng. Kết quả, xét về tiêu chí an toàn, tỉ lệ xuất huyết nặng đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm dùng rivaroxaban so với nhóm dùng warfarin. Xét về tiêu chí hiệu quả, tỉ lệ biến cố nhồi máu cơ tim, đột quỵ và tử vong do nguyên nhân mạch máu khác nhau không có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm.

Các điều trị không dùng thuốc

Những bệnh nhân đột quỵ trong bệnh cảnh rung nhĩ không do van tim, tiểu nhĩ trái là vị trí huyết khối được xác định trong 90% trường hợp. Quan sát này đã dẫn đến khái niệm đóng tiểu nhĩ trái nhằm giảm nguy cơ đột quỵ từ rung nhĩ. Thiết bị Watchman là một thiết bị dạng phích cắm được đặt trong lỗ thông để bít tiểu nhĩ trái và ngăn ngừa thuyên tắc huyết khối. Thiết bị Watchman là thiết bị duy nhất hiện được Cục Quản lý Thực Phẩm và Dược Phẩm Hoa Kỳ phê duyệt để bít tiểu nhĩ trái. Các thiết bị khác để bít tiểu nhĩ trái đang được nghiên cứu. Bít tiểu nhĩ trái bằng dụng cụ là điều trị thay thế thuốc kháng đông trong dự phòng đột quỵ cho bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim. Trong nghiên cứu PROTECT AF (WATCH- MAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation), 707 bệnh nhân rung nhĩ đang dùng warfarin được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm: bít tiểu nhĩ trái bằng dụng cụ WATCHMAN (Boston Scientific, Natick, MA) và điều trị warfarin

(INR 2-3) theo tỉ lệ 2:1. Warfarin được ngưng sau 45 ngày cấy dụng cụ thành công. Kết quả, tỉ lệ đột quỵ, thuyên tắc mạch hệ thống, tử vong do bệnh lý tim mạch hoặc không rõ nguyên nhân là 3%/năm ở nhóm WATCHMAN và 4.3%/năm ở nhóm warfarin (RR, 0.71; 95% CI, 0.44- 1.30, khả năng không thua kém >99%). Lưu ý rằng, biến chứng thường gặp nhất của thủ thuật là tràn dịch màng ngoài tim nặng ở 22 bệnh nhân (chiếm 5%, 15 bệnh nhân cần chọc hút dịch và 7 bệnh nhân cần phẫu thuật), 5 bệnh nhân (chiếm 1%) bị đột quỵ liên quan thủ thuật và 3 trường hợp bị tắc dụng cụ. Các tai biến này làm giảm độ an toàn của phương pháp bít tiểu nhĩ trái bằng dụng cụ, khiến cho phương pháp này không thể thay thế thuốc kháng đông trong điều trị phòng ngừa đột quỵ tái phát cho bệnh nhân rung nhĩ.

Thời điểm bắt đầu điều trị thuốc kháng đông

Đối với các bệnh nhân đột quỵ có liên quan rung nhĩ, nguy cơ tái phát trong vòng 14 ngày đầu là 8-14%. Trong khi đó, nguy cơ chuyển dạng xuất huyết của các trường hợp nhồi máu não diện rộng có thể lên đến 30%. Như vậy, bác sĩ lâm sàng cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ của từng thời điểm để có thể quyết định khi nào bắt đầu kháng đông cho từng bệnh nhân cụ thể.

Thời điểm tối ưu để bắt đầu sử dụng thuốc kháng đông đường uống nên được cá nhân hoá cho từng bệnh nhân. Một phân tích của nghiên cứu đoàn hệ VISTA (Virtual International Stroke Trials Archive) trên 1644 bệnh nhân cho thấy số lần đột quỵ tái phát ít hơn khi bắt đầu dùng VKA trong vòng 2 đến 3 ngày sau đột quỵ so với trì hoãn nhiều hơn 3 ngày mà không làm tăng nguy cơ xuất huyết não có triệu chứng. Trước khi nghiên cứu ELAN được công bố, trong thực hành lâm sàng hầu hết đều dựa vào khuyến cáo của các chuyên gia theo quy luật Diener. Với cơn thoáng thiếu máu não, kháng đông có thể sử dụng ngay tròng ngày đầu tiên, trường hợp đột quỵ nhẹ thuốc kháng đông nên trì hoãn đến ngày thứ 3, với đột quỵ trung bình cần đợi chờ đến ngày thứ 6 và sau 12 ngày kháng đông mới nên bắt đầu với những trường hợp đột quỵ nặng. Nghiên cứu ELAN vừa được công bố trên tạp chí NEJM được thiết kế để trả lời cho câu hỏi nên sử dụng lại DOACs sớm hay muộn hơn đối với các bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp. ELAN là nghiên cứu RCT được thực hiện tại 103 trung tâm đột quỵ ở 15 quốc gia với 2013 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não liên quan đến rung nhĩ không do bệnh van tim. Dân số nghiên cứu gồm 37% đột quỵ nhẹ, 40% đột quỵ trung bình, 23% đột quỵ nặng. Các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm bắt đầu kháng đông muộn theo quy tắc Diener và bắt đầu kháng đông sớm trong vòng 48 giờ với đột quỵ nhẹ, trung bình; sau 6 hoặc 7 ngày với đột quỵ nặng. Tại thời điểm 30 ngày, biến cố kết cục chính gồm đột quỵ thiếu máu, thuyên tắc hệ thống, xuất huyết não có triệu chứng hoặc tử vong do nguyên nhân mạch máu ở nhóm bắt đầu sớm 2,9% thấp hơn có ý nghĩa so với 4,1% ở nhóm bắt đầu muộn. Đặc biệt không có sự khác biệt về tỷ lệ các biến cố xuất huyết não có triệu chứng giữa hai nhóm (0,2% tại thời điểm 30 ngày). Đây là nghiên cứu RCT đầu tiên xác định thời điểm bắt đầu dùng DOACs sớm sau đột quỵ do rung nhĩ.

Khi phải gián đoạn thuốc kháng đông uống khi đang điều trị

Việc ngưng thuốc kháng đông (thường là do phẫu thuật) khi đang điều trị phòng ngừa thứ phát cho bệnh nhân đột quỵ có rung nhĩ làm tăng nguy cơ tái phát. Trong trường hợp này, điều trị với heparin không phân đoạn (đường tĩnh mạch) hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp được khuyến cáo cho bệnh nhân có nguy cơ thuyên tắc mạch cao (CHADS2 score 5 – 6, đột quỵ hoặc TIA trong vòng 3 tháng, có bệnh van tim hậu thấp). Đối với các bệnh nhân nguy cơ thuyên tắc mạch trung bình (CHADS2 score 3 – 4), việc sử dụng heparin cần được cân nhắc tùy theo cơ địa bệnh nhân và tính chất cuộc phẫu thuật. Chưa có bằng chứng cho việc dùng kháng đông uống mới trong trường hợp này.

Khi có nhiều cơ chế gây đột quỵ

Khoảng 1/4 bệnh nhân đột quỵ kèm rung nhĩ có thêm một cơ chế gây đột quỵ. Việc lựa chọn phương pháp điều trị cần dựa theo cơ chế nào được đánh giá là có khả năng gây đột quỵ nhiều nhất. Trong hầu hết các trường hợp, điều trị khởi đầu nên ưu tiên thuốc kháng đông, sau đó phối hợp thêm các biện pháp can thiệp khác mà không cần dùng đến kháng kết tập tiểu cầu (ví dụ trong trường hợp có kèm hẹp động mạch cảnh trong do xơ vữa, nên phẫu thuật bóc nội mạch động mạch cảnh hơn là đặt stent)

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Bệnh nhân sau đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA khi không xác định được cơ chế gây đột quỵ khác cần phải được tầm soát rung nhĩ.	IIa	C
Bệnh nhân đột quỵ có rung nhĩ không do bệnh van tim phải được chỉ định thuốc kháng đông. Việc chọn lựa thuốc nên được cá thể hóa, dựa theo các yếu tố nguy cơ, chi phí điều trị, dung nạp thuốc, nguyện vọng của bệnh nhân, tương tác thuốc, chức năng thận, thời gian INR đạt ngưỡng điều trị nếu bệnh nhân từng sử dụng thuốc kháng vitamin K. - Thuốc kháng vitamin K - Apixaban - Dabigatran - Rivaroxaban - Endoxapan	 I I I I I	 A A A A A
Đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA do rung nhĩ không do bệnh van tim được khuyến cáo sử dụng kháng đông đường uống mới so với kháng vitamin K	I	B
Khuyến cáo duy trì ngưỡng INR 2-3 khi dùng thuốc kháng viatmin K để đạt hiệu quả tối ưu nhất.	I	A
Bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim đang sử dụng kháng vitamin K nhưng không thể đạt cửa sổ điều trị INR được khuyến cáo chuyển sang kháng đông đường uống mới	I	C
Sử dụng warfarin hoặc apixaban có chỉnh liều nhằm giảm nguy cơ đột quỵ tái phát cho bệnh nhân rung nhĩ kèm bệnh thận mạn giai đoạn cuối hoặc đang lọc thận	IIb	B
Không khuyến cáo phối hợp kháng đông uống với kháng kết tập tiểu cầu cho các bệnh nhân đột quỵ hoặc TIA có kèm rung nhĩ, trừ khi bệnh nhân có thêm hội chứng mạch vành cấp hoặc đặt stent mạch vành. Nếu có chỉ định phối hợp thuốc, có thể chọn lựa thuốc kháng đông uống mới (rivaroxaban) với thuốc kháng kết tập tiểu cầu nhóm P2Y12 để đạt được tính an toàn	IIa IIb	C B

Trong hầu hết các trường hợp, có thể khởi động việc sử dụng lại thuốc kháng đông uống trong vòng 14 ngày sau đột quỵ - Xem xét sử dụng kháng đông ngay nếu bệnh nhân chỉ có TIA; sau 48 giờ với các trường hợp đột quỵ mức độ nhẹ, và sau 6-7 ngày đối với các trường hợp đột quỵ mức độ nặng	IIa I	B B
Trong các trường hợp bệnh nhân có nguy cơ cao chuyển dạng xuất huyết trong vùng nhồi máu (vùng nhồi máu lớn, chuyển dạng xuất huyết thấy trên hình ảnh học não đầu tiên, huyết áp không kiểm soát được), khuyến cáo trì hoãn thuốc kháng đông uống ít nhất 14 ngày sau thời điểm khởi phát đột quỵ	IIa	B
Khi phải tạm ngưng thuốc kháng đông uống vì lí do phẫu thuật, có thể cân nhắc sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp tùy theo nguy cơ thuyên tắc mạch của bệnh nhân và nguy cơ chảy máu của cuộc phẫu thuật	IIa	C
Lợi ích của phương pháp bít tiểu nhĩ trái bằng dụng cụ WATCHMAN chưa rõ ràng do tỉ lệ tai biến liên quan thủ thuật cao. Tuy nhiên có thể cân nhắc phương pháp này nếu bệnh nhân có chống chỉ định với thuốc kháng đông.	IIa	B

IV. ĐIỀU TRỊ HẸP ĐỘNG MẠCH TRONG & NGOÀI SỌ

Bệnh lý hẹp động mạch cảnh đoạn ngoài sọ là nguyên nhân gây đột quỵ thiếu máu não thường gặp, chiếm khoảng 15-20% các trường hợp. Tỷ lệ này thấp hơn ở dân số châu Á, như ở Thái Lan 9.2%, Nhật Bản 8% ... Nguy cơ đột quỵ tái phát ở nhóm này khá cao, phụ thuộc vào mức độ hẹp động mạch cảnh, hẹp động mạch cảnh có triệu chứng hay không có triệu chứng.

Hiện nay điều trị phòng ngừa đột quỵ thứ phát trên những bệnh nhân có bệnh lý hẹp động mạch cảnh đoạn ngoài sọ do nguyên nhân xơ vữa gồm ba phương pháp: điều trị nội khoa tích cực, can thiệp phẫu thuật và đặt stent động mạch cảnh. Trong đó điều trị nội khoa được xem là điều trị nền tảng.

1. Phẫu thuật bóc nội mạc động mạch cảnh (Carotid Endarterectomy - CEA)

Hẹp động mạch cảnh có triệu chứng

Ba nghiên cứu lâm sàng gồm ECST (European Carotid Surgery trial), NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) và VACS (Veterans Affairs Cooperative Study Program) đã chứng minh ở những bệnh nhân hẹp động mạch cảnh mức độ nặng (mức độ hẹp > 70%), phẫu thuật bóc nội mạc động mạch cảnh kết hợp điều trị nội khoa giúp làm giảm 16% nguy cơ tuyệt đối trong năm năm so với điều trị nội khoa đơn thuần. Tuy nhiên, phẫu thuật bóc nội mạc động mạch cảnh có lợi ích không nhiều đối với trường hợp hẹp động mạch cảnh 50 – 69%, do đó cần thảo luận với bệnh nhân và thân nhân về nguy cơ của phẫu thuật, xem xét các khía cạnh như tuổi, giới, các bệnh nội khoa đi kèm. Đối với bệnh nhân hẹp động mạch cảnh < 50%, can thiệp không có lợi trong việc giảm nguy cơ đột quỵ. Ngoài ra, trong phân tích dưới nhóm, lợi ích phòng ngừa đột quỵ sẽ đạt cao nhất trên đối tượng bệnh nhân nam, trên 75 tuổi và can thiệp phẫu thuật sớm trong vòng 2 tuần.

Cũng trong nghiên cứu NASCET, tỷ lệ tai biến (tỷ lệ đột quỵ và tử vong chu phẫu) là 6,7%. Do vậy, các khuyến cáo hiện nay đều khuyên chỉ thực hiện can thiệp bóc nội mạc động mạch cảnh khi tỷ lệ tai biến chu phẫu dưới 6%.

Tại hội nghị đột quỵ Châu Âu 2023, thử nghiệm lâm sàng ECST- 2 đã được công bố. Nghiên cứu được tiến hành nhằm kiểm định cho giả thiết đối với những bệnh nhân hẹp động mạch cảnh ≥ 50% với nguy cơ đột quỵ sau 5 năm trung bình- thấp không được hưởng lợi khi thực hiện tái thông động mạch cảnh thêm vào với điều trị nội khoa tối ưu. Nghiên cứu bắt đầu được thực hiện vào năm 2012 tại 30 trung tâm đột quỵ ở Châu Âu và Canada, dự kiến tuyển 2000 bệnh nhân. Tuy nhiên nghiên cứu phải dừng lại sớm do tốc độ tuyển bệnh chậm. Đến năm 2019 các nghiên cứu viên quyết định thực hiện phân tích giữa kỳ với 429 bệnh nhân. ECST 2 bao gồm các bệnh nhân hẹp động mạch cảnh ≥ 50% có hoặc không có triệu chứng (hẹp có triệu chứng chiếm 40%) được phân nhóm ngẫu nhiên 1:1 (điều trị nội khoa tối ưu và phẫu thuật bóc nội mạc động mạch cảnh hoặc đặt stent động mạch cảnh kèm điều trị nội khoa tối ưu). Điều trị nội khoa tối ưu trong ECST 2 áp dụng cho cả hai nhóm bao gồm kiểm soát huyết áp ≤ 135/85mmHg ở bệnh nhân < 80 tuổi, kiểm soát huyết áp ≤ 150/90 mmHg ở bệnh nhân ≥ 80 tuổi, điều trị mỡ máu đạt mục tiêu Total Cholesterol < 4 mmol/l, LDL Cholesterol < 2 mool/l, thuốc kháng kết tập tiểu cầu, thay đổi chế độ ăn và kiểm soát các yếu tố nguy cơ khác theo các khuyến cáo điều trị hiện hành. Phân tích giữa kỳ tại thời điểm sau 2 năm cho thấy không có sự khác biệt về các biến cố chính bao goomg đột quỵ, nhồi máu cơ tim, tử vong liên quan đến thủ thuật (10% ở nhóm can thiệp và 10,3% ở nhóm điều trị nội khoa tối ưu (HR 0,96, 95% CI 0,53-1,76), kết quả này cũng không khác biệt giữa hai nhóm hẹp có triệu chứng và hẹp không triệu chứng. Đối với những bệnh nhân hẹp 50%-69% điều trị nội khoa tối ưu vẫn nên là lựa chọn đầu tiên của các thầy thuốc.

Hẹp động mạch cảnh không triệu chứng

Nghiên cứu ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) là nghiên cứu lớn đầu tiên đánh giá vai trò của phẫu thuật động mạch cảnh ở những bệnh nhân hẹp động mạch cảnh không có triệu chứng, mức độ hẹp 60-99%. Sau thời gian theo dõi trung bình 2.7 năm, nghiên cứu cho thấy nguy cơ tuyệt đối đột quỵ cùng bên hoặc đột quỵ chu phẫu và tử vong trong 5 năm ở nhóm can thiệp giảm đi 5,9% so với nhóm điều trị nội khoa đơn thuần. Các trường hợp hẹp động mạch cảnh > 60% không triệu chứng, không thấy có sự liên quan về mức độ hẹp và nguy cơ đột quỵ.

Nghiên cứu ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) tiến hành sau đó, một lần nữa, đã chứng minh lợi ích của phẫu thuật bóc nội mạc động mạch cảnh ở bệnh nhân hẹp động mạch cảnh không có triệu chứng. Phẫu thuật giúp làm giảm nguy cơ tuyệt đối trong năm năm là 5,4%, một kết quả tương tự nghiên cứu ACAS. Như vậy tương đương giảm nguy cơ tuyệt đối đột quỵ vào khoảng 1% mỗi năm. Trong khi đó, một bệnh nhân hẹp động mạch cảnh không triệu chứng sẽ có nguy cơ đột quỵ khoảng 2% một năm nếu không can thiệp phẫu thuật. Tuy nhiên cần phải cân nhắc vì các biến cố liên quan phẫu thuật có thể làm mất đi lợi thế này. Trong nghiên cứu ACST và ACAS, tỷ lệ biến chứng quanh phẫu thuật lần lượt là là 3.1% và 2.3%. Chính vì vậy, chỉ cân nhắc phẫu thuật bóc nội mạc ở các trung tâm lớn, đòi hỏi phẫu thuật viên có nhiều kinh nghiệm và thực hiện ít nhất 30 ca/năm.

Đặt stent và tạo hình động mạch cảnh (Carotid Angioplasty and Stenting-CAS)

Can thiệp đặt stent động mạch cảnh có nhiều ưu điểm như ít xâm lấn, giảm khó chịu cho bệnh nhân và rút ngắn thời gian phục hồi. Đây được xem là phương pháp thay thế cho phẫu thuật bóc nội mạc khi phẫu thuật không thể thực hiện được do khó khăn về cấu trúc

giải phẫu (đoạn hẹp ở vị trí cao), bệnh nhân nhiều bệnh nội khoa đi kèm, hẹp động mạch cảnh sau xạ trị vùng cổ, tái hẹp sau phẫu thuật hoặc trung tâm can thiệp có ưu thế về CAS. Nhiều nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên đã tiến hành so sánh hiệu quả điều trị giữa can thiệp đặt stent (CAS) và phẫu thuật bóc nội mạc (CEA). Kết quả từ các nghiên cứu cho thấy, không có sự khác biệt về tỷ lệ các biến cố đột quỵ, tử vong và nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên, CAS có tỷ lệ biến chứng đột quỵ quanh thủ thuật cao hơn, trong khi đó CEA có tỷ lệ nhồi máu cơ tim quanh phẫu thuật nhiều hơn. Việc chọn lựa CAS hay CEA cũng cần xét đến yếu tố tuổi tác khi nhóm bệnh nhân trẻ tuổi cho kết quả tốt hơn ở nhóm CAS và bệnh nhân lớn tuổi lại có kết cục tốt hơn ở nhóm CEA.

Các tiêu chuẩn cần thiết cho một trung tâm can thiệp CAS: có các chuyên gia can thiệp giàu kinh nghiệm, có các thiết bị bảo vệ chống thuyên tắc huyết khối khi can thiệp, sử dụng kháng kết tập tiểu cầu kép ngay trước khi can thiệp và duy trì tối thiểu sau can thiệp một tháng.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Tất cả các bệnh nhân TIA hoặc đột quỵ thiếu máu não có hẹp động mạch cảnh nên được điều trị nội khoa tích cực (bao gồm liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu, statin, và điều chỉnh các yếu tố nguy cơ).	I	A
Bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA trong 6 tháng vừa qua và có hẹp động mạch cảnh cùng bên (mức độ hẹp 70% - 99%), phẫu thuật bóc nội mạc động mạch cảnh được khuyến cáo nếu có chuyên gia kinh nghiệm, được đào tạo về kỹ thuật này và nguy cơ tử vong, tai biến chu phẫu < 6%	I	A
Bệnh nhân có hẹp động mạch cảnh cùng bên có triệu chứng (mức độ hẹp 50% - 69%), phẫu thuật bóc nội mạc động mạch cảnh được khuyến cáo tùy thuộc tình trạng bệnh nhân như tuổi, giới và bệnh kết hợp và nguy cơ tử vong và tai biến chu phẫu < 6%.	IIa	B
Không khuyến cáo đặt stent hay phẫu thuật bóc nội mạc động mạch cảnh khi mức độ hẹp động mạch cảnh < 50%.	III	A
Khi chỉ định đặt stent hoặc phẫu thuật bóc nội mạc động mạch cảnh cho bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não nhẹ hoặc TIA, phẫu thuật nên tiến hành trong 2 tuần đầu tiên sau thời điểm khởi phát nếu không có chống chỉ định.	IIa	B
Chỉ định đặt stent động mạch cảnh được chỉ định đối với những bệnh nhân hẹp động mạch cảnh có triệu chứng và mức độ hẹp > 70% khi đo bằng kỹ thuật không xâm lấn (CTA hay MRA) hoặc > 50% khi đo bằng kỹ thuật xâm lấn (DSA), và có nguy cơ thấp khi can thiệp nội mạch với tỷ lệ tai biến liên quan kỹ thuật < 6%.	IIa	B
Khuyến cáo nên đặt stent động mạch cảnh đối với những bệnh nhân hẹp động mạch cảnh có triệu chứng (mức độ hẹp > 70%) đồng thời có yếu tố giải phẫu, tình trạng bệnh nặng đi kèm làm tăng nguy cơ phẫu thuật, những trường hợp hẹp động mạch cảnh do xạ trị, tái hẹp sau phẫu thuật bóc nội mạc động mạch cảnh.	IIa	B

2. Hẹp động mạch nội sọ

Hẹp động mạch nội sọ do xơ vữa là một trong những nguyên nhân quan trọng gây đột quỵ thiếu máu não, chiếm khoảng 10% các trường hợp đột quỵ tại Mỹ và lên đến 50% ở người Châu Á. Tỷ lệ đột quỵ tái phát ở nhóm bệnh nhân này khá cao từ 15 – 20%.

Nghiên cứu WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease) là nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi so sánh hiệu quả điều trị giữa aspirin và warfarin trong bệnh cảnh hẹp động mạch nội sọ có triệu chứng. Kết cục chính của nghiên cứu là đánh giá tỷ lệ đột quỵ tái phát hoặc TIA cũng như các biến cố bất lợi. Nghiên cứu bao gồm 569 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA có kèm hẹp động mạch não giữa, động mạch cảnh trong đoạn trong sọ, động mạch đốt sống hoặc động mạch thân nền mức độ từ 50-99%, được phân ngẫu nhiên một nhóm sử dụng aspirin 1300 mg/ngày và một nhóm sử dụng warfarin (mục tiêu INR 2-3). Sau thời gian theo dõi 1.8 năm, nghiên cứu đã phải dừng sớm do kết quả cho thấy aspirin có hiệu quả tương đương với warfarin cũng như an toàn hơn warfarin với tỷ lệ tử vong thấp hơn hơn (4,3% so với 9,7%, p = 0,02) và các biến cố xuất huyết nặng cũng thấp hơn (3,2% so với 8,3%, p = 0.01).

Tuy nhiên, ngay cả điều trị với aspirin hoặc warfarin thì tỷ lệ đột quỵ tái phát vẫn còn cao, đặc biệt với bệnh nhân hẹp động mạch nội sọ mức độ nặng từ 70-99%. Nghiên cứu SSYLVIA (Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Verterbral or Intracranial Arteries) tiến hành can thiệp đặt stent đối với các trường hợp hẹp > 50% động mạch nội sọ hoặc động mạch đốt sống ngoài sọ có triệu chứng đã cho thấy một số kết quả tích cực. Đó là tiền đề để tiến hành các nghiên cứu so sánh đối đầu trực tiếp giữa can thiệp đặt stent và điều trị nội khoa đơn thuần. Nghiên cứu SAMMPRIS (Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis), so sánh hiệu quả của can thiệp nội mạch với điều trị nội khoa tích cực ở những bệnh nhân hẹp động mạch nội sọ có triệu chứng. Trong nghiên cứu này, những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA có động mạch lớn nội sọ hẹp 70-99% được chia ngẫu nhiên một nhóm điều trị nội khoa tích cực đơn thuần, nhóm còn lại kết hợp điều trị nội khoa và đặt stent động mạch nội sọ (stent tự bung Wingspan). Điều trị nội khoa tích cực ở cả 2 nhóm bao gồm aspirin 325 mg/ngày kết hợp clopidogrel 75 mg/ ngày trong vòng 90 ngày, kiểm soát chặt chẽ các yếu tố nguy cơ như huyết áp tâm thu mục tiêu < 140 mmHg (< 130 mmHg ở bệnh nhân có đái tháo đường kèm theo), LDL-C < 70 mg% và thay đổi lối sống. Sau khi tuyển chọn được 451 bệnh nhân, nghiên cứu đã phải dừng sớm do kết cục chính tỷ lệ đột quỵ tái phát hoặc tử vong ở thời điểm 30 ngày trong nhóm can thiệp đặt stent (14,7%) cao hơn rõ rệt so với nhóm điều trị nội khoa (5,8%) với p = 0,002. Kết quả từ nghiên cứu cho thấy, việc điều trị nội khoa tích cực đối với bệnh nhân hẹp động mạch nội sọ có lợi hơn so với can thiệp đặt stent do vừa có tỷ lệ đột quỵ tái phát thấp hơn can thiệp đặt stent cũng như thấp hơn so với dự kiến ban đầu (vốn ước tính tỷ lệ dựa trên kết quả nghiên cứu WASID). Thêm vào đó, sau khi điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu, bệnh nhân trong nghiên cứu WASID có nguy cơ đột quỵ tái phát gấp 2 lần so với bệnh nhân trong nghiên cứu SAMMPRIS. Kết quả này gợi ý việc điều trị nội khoa tích cực là tác nhân chính làm giảm nguy cơ đột quỵ tái phát.

Sau khi nghiên cứu SAMMPRIS công bố kết quả, một số chuyên gia lo ngại kết quả nghiên cứu trong nhóm đặt stent chưa tốt là do vấn đề kĩ thuật. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác là nghiên cứu VISSIT có tiêu chuẩn chọn bệnh tương tự như SAMMPRIS nhưng sử dụng stent Vitesse kết hợp bóng nong mạch máu. Một lần nữa kết quả thu nhận được cũng tương tự nghiên cứu SAMMPRIS. Hai nghiên cứu khác (VAST [Vertebral Artery Stenting Trial] và VIST [Vertebral Artery Ischemic Stenting Trial]) chọn ngẫu nhiên bệnh nhân hẹp tuần

hoàn sau nội sọ và ngoài sọ được điều trị bằng phương pháp đặt stent hoặc nội khoa báo cáo không có lợi ích đáng kể nào từ phương pháp đặt stent trong các bệnh nhân hẹp động mạch nội sọ. Một nghiên cứu lớn đa trung tâm ngẫu nhiên có đối chứng so sánh bắc cầu động mạch trong-ngoài sọ với điều trị nội khoa trên 1377 bệnh nhân vừa mới bị đột quỵ nhẹ hoặc TIA bao gồm cả những bệnh nhân hẹp động mạch não giữa ≥70% (n=109) hoặc hẹp động mạch cảnh trong đoạn nội sọ (n=149), cho thấy tỷ lệ đột quỵ cao hơn ở nhóm bệnh nhân hẹp động mạch nội sọ được điều trị bắc cầu động mạch trong-ngoài sọ so với nhóm điều trị nội khoa. Điều đó càng củng cố thêm vai trò của điều trị nội khoa tích cực đối với bệnh nhân hẹp động mạch nội sọ.

Phân tích dưới nhóm trong nghiên cứu CHANCE với các bệnh nhân hẹp động mạch nội sọ được chọn ngẫu nhiên ở nhóm điều trị kháng kết tập tiểu cầu kết hợp clopidogrel và aspirin 21 ngày, sau đó dùng clopidogrel đơn độc; cho thấy tỷ lệ tái phát đột quỵ sau 90 ngày thấp hơn (11,3%) so với nhóm dùng aspirin đơn độc (13,6%), mặc dù sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tương tự, bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên trong nghiên cứu CLAIR dùng aspirin và clopidogrel trong 7 ngày giúp giảm hiệu quả các vi huyết khối ở phần xa của động mạch cảnh trong hoặc động mạch não giữa so với nhóm sử dụng aspirin đơn độc, và giảm tỷ lệ tái phát đột quỵ trong 7 ngày (0% nhóm kết hợp so với 3,8% nhóm chỉ dùng aspirin), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Theo số liệu từ các nghiên cứu đề nghị kết hợp aspirin và clopidogrel ngắn hạn đến 90 ngày là an toàn cho các bệnh nhân hẹp động mạch nội sọ.

Số liệu từ nghiên cứu THALES cũng đưa ra khuyến cáo về điều trị ngắn hạn kết hợp ticagrelor và aspirin ở bệnh nhân hẹp động mạch nội sọ. Trong nghiên cứu, nguy cơ tái phát đột quỵ thiếu máu não hoặc tử vong sau 30 ngày ở bệnh nhân hẹp ≥30% động mạch nội sọ cùng bên với biến cố thiếu máu là 9,9% ở nhóm sử dụng ticagrelor kết hợp Aspirin, so với 15,2% ở nhóm chỉ dùng aspirin (HR, 0.66 [95% CI, 0,47–0,93]; P=0,016).

Vài nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy hiệu quả của cilostazol 200mg/ngày kết hợp với các thuốc kháng kết tập tiểu cầu khác ở bệnh nhân hẹp động mạch nội sọ có triệu chứng. Trong nghiên cứu TOSS-1 và TOSS-2 cho thấy cilostazol (200mg/ngày) kết hợp với aspirin an toàn giống như dùng aspirin đơn trị hoặc aspirin kết hợp clopidogrel, nhưng không có lợi trong ngừa đột quỵ thứ phát trên các bệnh nhân hẹp động mạch nội sọ. Nghiên cứu CATHARSIS cho thấy kết hợp cilostazol và aspirin có lợi hơn so với aspirin đơn trị trong phòng ngừa các mục tiêu thứ phát bao gồm biến cố mạch máu mới và nhồi máu não im lặng mới (10.7% so với 25%; P=0.04) nhưng không tác động đến quá trình hẹp động mạch nội sọ. Nghiên cứu phân tích dưới nhóm CSPS báo cáo rằng những bệnh nhân hẹp động mạch nội sọ được chọn ngẫu nhiên điều trị cilostazol kết hợp với aspirin hoặc clopidogrel (nhóm sử dụng kép) thì tỷ lệ đột quỵ thấp hơn so với sử dụng aspirin hoặc clopidogrel đơn độc (4% với 9.2%; HR, 0.47 [95% CI, 0.23–0.95]). Các nghiên cứu này được tiến hành trên dân số chủ yếu là người châu Á, liều aspirin khi dùng chung với cilostazol không vượt quá 150 mg/ngày.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA có hẹp động mạch lớn nội sọ từ 50 - 99%, khuyến cáo điều trị bằng aspirin hơn là kháng đông	I	B
Bệnh nhân hẹp động mạch lớn nội sọ nặng từ 70 - 99%, khuyến cáo điều trị phối hợp clopidogrel và aspirin trong vòng tối đa 90 ngày	IIa	B
Đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA do hẹp 50% đến 99% động mạch nội sọ, cân nhắc bổ sung thêm cilostazol 200mg/ngày cùng với aspirin hoặc clopidogrel nhằm giảm nguy cơ đột quỵ tái phát	IIa	B
Đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA do hẹp >30% động mạch nội sọ phối hợp thêm ticagrelor cùng với aspirin có thể được cân nhắc để giảm nguy cơ tái phát đột quỵ	IIa	B
Khuyến cáo duy trì mức huyết áp tâm thu < 140 mmHg và statin liều cao đối với bệnh nhân có hẹp động mạch lớn nội sọ 50 – 99%	I	B
Không khuyến cáo điều trị đặt stent đối với bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA có hẹp động mạch nội sọ (mức độ hẹp 50 – 99%)	III	A
Bệnh nhân có hẹp động mạch lớn nội sọ 70-99% bị đột quỵ tái phát hoặc có triệu chứng tiếp tục tiến triển sau khi đã điều trị nội khoa tích cực (phối hợp aspirin và clopidogrel, statin liều cao, kiểm soát huyết áp tâm thu < 140 mmHg), có thể xem xét việc đặt stent	IIa	B

3. Phẫu thuật bắc cầu động mạch trong và ngoài sọ

Khi một mạch máu não bị tắc nghẽn, các tuần hoàn phụ sẽ cố gắng được thiết lập nhằm hạn chế tối đa vùng thiếu máu não cục bộ. Phẫu thuật bắc cầu trong và ngoài sọ nhằm mục tiêu cải thiện lưu lượng tưới máu não và ngăn ngừa đột quỵ thiếu máu não.

Nghiên cứu phẫu thuật bắc cầu động mạch ngoài sọ và nội sọ tiến hành trên 1,377 bệnh nhân đột quỵ nhẹ hoặc TIA trong vòng 3 tháng. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu còn bị hẹp hoặc tắc động mạch não giữa, hẹp đoạn xa động mạch cảnh trong cùng bên (không thể can thiệp phẫu thuật được) hoặc tắc đoạn cột sống cổ của động mạch cảnh trong cùng bên. Sau 5 năm theo dõi, tỷ lệ đột quỵ xảy ra nhiều ở nhóm bệnh nhân được phẫu thuật. Hiện tại phẫu thuật bắc cầu chỉ xem xét trong những trường hợp đột quỵ thiếu máu não do cơ chế giảm lưu lượng. Bệnh nhân cần được đánh giá kỹ càng: Không bị nhồi máu não diện rộng; có hẹp nặng/tắc động mạch cảnh trong hoặc động mạch não giữa; lưu lượng máu não vùng chi phối động mạch não giữa giảm hơn 80% và khi test đáp ứng với acet- azolamide < 10% trên PET hoặc SPECT. Cần lưu ý không thực hiện phẫu thuật trong giai đoạn đột quỵ cấp.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Bệnh nhân bị hẹp tắc động mạch cảnh đoạn xa hoặc đoạn cổ, dù đã điều trị nội khoa tích cực nhưng vẫn bị đột quỵ tái phát hoặc đột quỵ tiến triển cùng bên, phẫu thuật bắc cầu sẽ được xem xét thêm	IIb	B
Phẫu thuật bắc cầu không được khuyến cáo thường quy ở những bệnh nhân có hẹp động mạch lớn nội sọ 50 – 99%	III	B

V. ĐIỀU TRỊ TRƯỜNG HỢP ĐẶC BIỆT

1. Tồn tại lỗ bầu dục

Tồn tại lỗ bầu dục là một khiếm khuyết bẩm sinh của tim, vẫn còn lỗ thông tại vách liên nhĩ. Lỗ bầu dục có thể cho huyết khối từ vùng tĩnh mạch chân hoặc tĩnh mạch chậu di chuyển qua vòng tuần hoàn chủ và gây lấp mạch não. Lỗ bầu dục được xem là một yếu tố nguy cơ đột quỵ thiếu máu não và thường được phát hiện trên các bệnh nhân trẻ đột quỵ căn nguyên ẩn. Theo các phân tích gộp, tồn tại lỗ bầu dục làm tăng nguy cơ đột quỵ gấp 5,1 lần ở bệnh nhân < 55 tuổi và gấp 2 lần ở bệnh nhân > 55 tuổi. Cơ chế chính gây đột quỵ của tật tồn tại lỗ bầu dục được cho là có liên quan với sự di chuyển của huyết khối từ các tĩnh mạch sâu vùng chậu và chi dưới qua lỗ bầu dục vào buồng tim trái, sau đó gây lấp mạch não.

Trong điều trị nội khoa, chỉ duy nhất nghiên cứu PICSS (the Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke substudy) là phân nhóm ngẫu nhiên so sánh hiệu quả điều trị phòng ngừa đột quỵ thứ phát giữa warfarin so với aspirin trên bệnh nhân tồn tại lỗ bầu dục. Kết quả, tỉ lệ đột quỵ tái phát hoặc tử vong sau 2 năm (16.5% ở nhóm warfarin và 13.2 % ở nhóm aspirin) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, trong khi đó warfarin lại có tỷ lệ xuất huyết cao hơn.

Bên cạnh điều trị phòng ngừa bằng thuốc, chỉ định phẫu thuật bít lỗ bầu dục cũng được cân nhắc cho bệnh nhân. Cho đến nay đã có 3 nghiên cứu so sánh hiệu quả can thiệp bít lỗ bầu dục so với điều trị nội khoa đơn thuần. Đó là nghiên cứu CLOSURE 1 (the Evaluation of STARFlex Septal Closure System in Patients with a Stroke and/or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a Patent Foramen Ovale), nghiên cứu PC (the Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale Using the Amplatzer PFO Occluder with Medical Treatment in Patients with Cryptogenic Embolism), và nghiên cứu RESPECT (Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment). Dữ liệu tổng hợp từ 3 nghiên cứu này đều cho thấy lợi ích của việc bít lỗ bầu dục chưa rõ ràng vì làm tăng đáng kể nguy cơ xuất hiện rung nhĩ mới cũng như các tai biến do thực hiện thủ thuật.

Trên đối tượng bệnh nhân đột quỵ người trẻ, có tồn tại lỗ bầu dục và có kèm huyết khối tĩnh mạch chi dưới hoặc huyết khối tĩnh mạch chậu, ACCP khuyến cáo dùng kháng vitamin K trong 3 tháng đầu, sau đó cân nhắc thêm các biện pháp bít lỗ bầu dục. Trường hợp bệnh nhân có chống chỉ định với thuốc kháng đông (ví dụ nhồi máu não diện rộng), nên được chỉ định đặt lưới lọc tĩnh mạch chủ dưới. Trong phân tích gộp gần đây, cho thấy so với aspirin, các thuốc kháng đông mới làm giảm đáng kể các biến cố thuyên tắc các bệnh nhân đột quỵ liên quan đến nguyên nhân còn lổ bầu dục. Do vậy, lựa chọn thuốc kháng đông mới, được xem là hợp lý đối với các bệnh nhân đột quỵ liên quan đến còn lổ bầu dục nguy cơ cao, mà chưa có chỉ định can thiệp.

Hai nghiên cứu CLOSE và REDUCE vừa được công bố gần đây tại hội nghị đột quỵ Châu Âu 2017, đã cho thấy hiệu quả vượt trội của phương pháp can thiệp bằng kỹ thuật bít lỗ bầu dục bằng dụng cụ so với điều trị nội khoa bằng aspirin hoặc kháng động uống trên các bệnh nhân còn tồn tại lỗ bầu dục với shunt lớn hoặc có kèm phình vách liên nhĩ.

Trong phân tích gộp gần đây, cho thấy so với aspirin, các thuốc kháng đông mới làm giảm đáng kể các biến cố thuyên tắc các bệnh nhân đột quỵ liên quan đến nguyên nhân còn lổ bầu dục. Do vậy, lựa chọn thuốc kháng đông mới, được xem là hợp lý đối với các bệnh nhân đột quỵ liên quan đến còn lổ bầu dục nguy cơ cao, mà chưa có chỉ định can thiệp.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Khuyến cáo bít lỗ bầu dục bằng dụng cụ đối với các bệnh nhân còn tồn tại lỗ bầu dục với shunt lớn hoặc có kèm phình vách liên nhĩ.	I	A
Khuyến cáo sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu trên bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA có kèm tồn tại lỗ bầu dục.	I	B
Các thuốc chống kháng đông mới được xem là lựa chọn thay thế aspirin trên bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA có kèm tồn tại lỗ bầu dục.	II	B
Khuyến cáo sử dụng thuốc kháng đông trong trường hợp bệnh nhân tồn tại lỗ bầu dục có kèm thêm sự hiện diện của huyết khối tĩnh mạch sâu.	I	A
Khi bệnh nhân có chống chỉ định với thuốc kháng đông, cân nhắc phương pháp đặt lưới lọc tĩnh mạch chủ dưới.	IIa	C
Chỉ định bít lỗ bầu dục bằng dụng cụ được cân nhắc khi bệnh nhân có kèm huyết khối tĩnh mạch sâu và không đáp ứng với điều trị nội khoa.	IIb	C

2. Bệnh MoyaMoya

Bệnh Moyamoya là tình trạng bất thường mạch máu vô căn gây tắc nghẽn động mạch của vòng Willis, điển hình là hệ tuần hoàn trước dẫn đến sự phát triển bất thường của tuần hoàn bàng hệ của các động mạch đậu vân; tạo ra hình ảnh " làn khói" đặc trưng trên phim chụp mạch máu. Bệnh Moyamoya có thể phổ biến với những người gốc Châu Á, nhưng những người không phải gốc Á cũng có thể bị ảnh hưởng. Bệnh Moyamoya xảy ra ở 2 lứa tuổi, lúc trẻ em (thiếu máu cục bộ nhiều hơn) và tuổi trưởng thành (thiếu máu cục bộ và xuất huyết) và có thể không triệu chứng. Mặc dù mối quan hệ nguyên nhân chưa được xác định rõ, nhưng những thay đổi mạch máu tương tự có thể thấy liên quan đến hội chứng Down, bệnh hồng cầu hình liềm, u xơ thần kinh và xơ vữa động mạch. Tình trạng này thường liên quan đến hội chứng moyamoya. Điều trị tập trung vào ngăn ngừa sự tiến triển và giảm nguy cơ đột quỵ do thiếu máu não hoặc xuất huyết não. Một thử nghiệm RCT triển vọng (JAM trial [Japan Adult Moyamoya]) đã kiểm tra hiệu quả của phẫu thuật tái thông mạch máu để phòng đột quỵ do xuất huyết, nhưng không có một thử nghiệm lâm sàng tương tự cho phòng ngừa đột quỵ do thiếu máu não.

Mặc dù, cơ chế chủ yếu gây đột quỵ thiếu máu não của bệnh moyamoya là do tưới máu kém, tuy nhiên một số bằng chứng cho thấy, nhiều trường hợp thiếu máu cục bộ xảy ra do hiện tượng huyết khối tắc mạch. Trong một nghiên cứu được thực hiện ở Nhật, Onozuka và các cộng sự đã cho thấy sử dụng kháng kết tập tiểu cầu trước khi vào viện là yếu tố liên quan đến kết cục tốt khi nhập viện đối với bệnh nhân moyamoya không xuất huyết ở Nhật Bản. Vài phân tích tổng hợp và báo cáo hàng loạt các ca bệnh đã so sánh liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu với phẫu thuật bắc cầu, mặc dù kết quả không đồng nhất; một số không cho thấy sự khác biệt nhưng có nhiều bằng chứng hơn cho thấy lợi ích của phẫu thuật bắc cầu.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Phẫu thuật tái thông mạch máu bằng phương pháp bắc cầu nội-ngoại sọ trực tiếp hoặc gián tiếp có thể có lợi ích để phòng ngừa đột quỵ thiếu máu hoặc TIA	IIa	C
Liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu, điển hình liệu pháp aspirin đơn lẻ, để phòng ngừa đột quỵ thiếu máu não hoặc TIA có thể hợp lý ở bệnh nhân mắc bệnh moyamoya	IIa	C

NỘI DUNG KHUYẾN CÁO

I. QUY TRÌNH XỬ TRÍ ĐỘT QUỴ CẤP CỦA HỆ THỐNG CẤP CỨU NGOẠI VIỆN

1. Tổ chức hệ thống cấp cứu
2. Nhân viên y tế tại hiện trường
3. Chuyển bệnh nhân nghi ngờ đột quỵ
4. Đến bệnh viện và bàn giao cho khoa cấp cứu

II. ĐÁNH GIÁ VÀ XỬ TRÍ ĐỘT QUỴ CẤP TẠI KHOA CẤP CỨU

1. Đánh giá lâm sàng
2. Các khảo sát cận lâm sàng
3. Khảo sát hình ảnh học
4. Hình ảnh học đối với trường hợp Cơn thoáng thiếu máu não
5. Điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch
6. Điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch trong các tình huống đặc biệt
7. Chăm sóc chung
8. Dùng thuốc kháng đông
9. Dùng thuốc kháng kết tập tiểu cầu
10. Các biện pháp khác
11. Chỉ định can thiệp nội mạch lấy huyết khối

III. THUỐC BẢO VỆ TẾ BÀO THẦN KINH

IV. THIẾT LẬP TRUNG TÂM ĐỘT QUỴ VÀ CHƯƠNG TRÌNH CẢI TIẾN CHẤT LƯỢNG CHĂM SÓC ĐỘT QUỴ

1. Đơn vị chăm sóc đột quỵ chuyên biệt
2. Điều trị biến chứng thần kinh cấp

I. QUY TRÌNH XỬ TRÍ ĐỘT QUỴ CẤP CỦA HỆ THỐNG CẤP CỨU NGOẠI VIỆN

So với sử dụng các phương tiện giao thông khác, bệnh nhân đến bệnh viện bằng xe cấp cứu sẽ an toàn hơn và được phân loại đến đúng bệnh viện chuyên sâu đột quỵ hơn. Đột quỵ tối cấp là một cấp cứu nội khoa, và việc tối ưu hoá chăm sóc ngoại viện sẽ giúp cải thiện kết cục của bệnh nhân. Cấp cứu ngoại viện phù hợp giúp (1) Đưa bệnh nhân nhanh chóng tới đúng bệnh viện có trung tâm đột quỵ phù hợp; (2) Thông báo cho bệnh viện tiếp nhận trước khi xe đưa bệnh nhân tới nơi, giúp nơi này khởi động sớm quy trình cấp cứu đột quỵ để rút ngắn thời gian chẩn đoán và điều trị, tăng cơ hội có kết cục tốt hơn.

Cần nỗ lực tối đa để tránh mọi trì hoãn không đáng có trong việc vận chuyển bệnh nhân

Bảng 1. Chuỗi quy trình xử trí đột quỵ

Detection (Phát hiện)	Bệnh nhân hoặc người xung quanh nhận diện triệu chứng đột quỵ
Dispatch (Điều xe)	Gọi cấp cứu 115 ngay và ưu tiên điều xe cấp cứu
Delivery (Vận chuyển)	Phân loại và vận chuyển khẩn cấp tới bệnh viện phù hợp nhất cho điều trị đột quỵ, và thông báo trước cho nơi tiếp nhận
Door (Đến cấp cứu)	Khoa cấp cứu phân loại ngay bệnh nhân vào đúng khu vực điều trị đột quỵ
Data (Khảo sát)	Đánh giá sơ bộ khẩn cấp, kích hoạt đội đột quỵ, khảo sát cận lâm sàng và hình ảnh học
Decision (Quyết định)	Chẩn đoán và xác định phương pháp điều trị thích hợp, thảo luận với bệnh nhân và gia đình
Drug (Dùng thuốc)	Sử dụng thuốc phù hợp hoặc tiến hành các can thiệp khác
Disposition (nhập viện)	Nhập kịp thời vào đơn vị đột quỵ, đơn vị chăm sóc tích cực, hoặc chuyển viện

1. Tổ chức hệ thống cấp cứu

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Cần thực hiện chương trình tuyên truyền phổ biến kiến thức về đột quỵ cho các bác sĩ, nhân viên bệnh viện, và nhân viên hệ thống cấp cứu ngoại viện để tăng số lượng bệnh nhân đến viện điều trị sớm cũng như tăng chất lượng điều trị đột quỵ.	I	B
Bệnh nhân bị đột quỵ, người thân, hoặc người xung quanh cần ngay lập tức gọi cấp cứu 115 để được khởi động cấp cứu đột quỵ.	I	B
Trung tâm cấp cứu ngoại viện cần thiết lập và phổ biến áp dụng quy trình tiếp nhận xử trí cuộc gọi đột quỵ, nhận biết các triệu chứng đột quỵ, ưu tiên điều xe đến hiện trường cũng như chuyển khẩn cấp bệnh nhân đến bệnh viện gần nhất.	I	C

2. Nhân viên y tế tại hiện trường

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Cần dùng một phương tiện sàng lọc đột quỵ ngoại viện chuẩn hoá trong quá trình đánh giá tại hiện trường, như FAST (face, arm speech test), LAPSS (Los Angeles Prehospital Stroke Screen) hoặc CPSS (Cincinnati Prehospital Stroke Scale)	I	B
Nhân viên cấp cứu ngoại viện cần thu thập thông tin từ bệnh nhân, người thân, hoặc những người chứng kiến khác về biến cố nghi đột quỵ (triệu chứng bệnh, thời điểm khởi phát hoặc thời điểm phát hiện triệu chứng hoặc thời điểm cuối được thấy còn khoẻ, và diễn tiến các biến cố), các bệnh đồng mắc, các thuốc đang dùng.	I	C
Nhân viên cấp cứu ngoại viện cần thực hiện các xử trí ban đầu, bao gồm ABCs, oxy, thử đường mao mạch và xử lý nếu hạ đường huyết, lập đường truyền tĩnh mạch.	I	B
Yêu cầu người thân đi theo là người nắm các thông tin về bệnh hiện tại và tiền sử y khoa của người bệnh, đồng thời là người có thể ra quyết định; nếu không có mặt, cần lấy thông tin điện thoại liên lạc của những người này.	I	C

Bảng 2. Các đánh giá và xử trí ngoại viện cần thực hiện với bệnh nhân nghi ngờ đột quỵ

Nên làm	Không nên làm
Đánh giá và xử lý ABCs	Không điều chỉnh huyết áp trừ khi có chỉ định bắt buộc
Theo dõi monitor tim nếu có	
Cho thở oxy nếu cần để giữ SpO2 >94%	
Thiết lập đường truyền tĩnh mạch theo phác đồ đã có của trung tâm cấp cứu	Không truyền dịch quá nhiều
Xác định đường huyết mao mạch và điều trị nếu bất thường	Không truyền dịch chứa đường nếu bệnh nhân không có hạ đường huyết
	Không cho uống thuốc, ăn uống qua miệng
Xác định thời điểm khởi phát triệu chứng hoặc thời điểm cuối được thấy bình thường, lấy thông tin liên lạc của gia đình, nên lấy số điện thoại di động	
Khẩn cấp phân loại và vận chuyển bệnh nhân đến bệnh viện gần nhất có thể cấp cứu đột quỵ	Không trì hoãn việc vận chuyển bệnh nhân với lý do thực hiện các can thiệp ngoại viện
Báo trước cho bệnh viện tiếp nhận thông tin về bệnh nhân đột quỵ sắp được đưa đến.	

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Cần có quy trình chuyển bệnh được in sẵn để tạo thuận lợi và thống nhất cho việc chuyển các bệnh nhân nghi ngờ đột quỵ có tiềm năng điều trị tiêu sợi huyết hoặc can thiệp nội mạch đến bệnh viện gần nhất và phù hợp nhất có đủ năng lực chẩn đoán và điều trị đột quỵ tối cấp.	I	C
Các tiêu chuẩn trong quy trình chuyển bệnh trực tiếp cần dựa vào các yếu tố - Thiết lập hệ thống cấp cứu ngoại viện để các bệnh nhân có triệu chứng đột quỵ cấp phải có quyền ưu tiên cao trong việc đánh giá, trả lời, và vận chuyển. - Sự ổn định về y khoa của bệnh nhân. - Các chăm sóc cấp khác cần cho bệnh nhân. - Giai đoạn trước nhập viện, tính từ thời điểm khởi phát đến thời điểm dự kiến đưa bệnh nhân tới viện, phải bằng hoặc ít hơn 3.5 giờ (cho cửa sổ điều trị 4.5 giờ) và từ 5 giờ trở xuống (cho cửa sổ 6 giờ can thiệp nội mạch). - Khả năng của các bệnh viện có thể cấp cứu đột quỵ nhanh chóng, với thời gian cửa-kim (từ lúc đến cửa cấp cứu tới lúc tiêm thuốc tiêu sợi huyết) mục tiêu là 60 phút, và mục tiêu nâng cao là 30 phút hoặc ít hơn.	I	C
Trong quá trình vận chuyển đến bệnh viện cấp cứu đột quỵ, các nhân viên cấp cứu ngoại viện cần báo trước cho khoa cấp cứu hoặc đơn vị đột quỵ của bệnh viện tiếp nhận về thông tin bệnh nhân đột quỵ đang tới, cung cấp các thông tin cần thiết, bao gồm thời gian dự kiến tới nơi, để có thể khởi động "Code Stroke" sẵn sàng. - Các thông tin cần thiết gồm: thời điểm khởi phát đột quỵ hoặc thời điểm phát hiện triệu chứng hoặc thời điểm cuối được thấy khoẻ (càng chính xác càng tốt), tổng thời gian tính đến thời điểm dự kiến đến bệnh viện, các triệu chứng đột quỵ của bệnh nhân, điểm hôn mê Glasgow, tuổi, thời điểm dự kiến tới được bệnh viện tiếp nhận.	I	B
Các bệnh nhân được đánh giá là phù hợp cho điều trị tiêu sợi huyết và/hoặc tái thông nội mạch cần được chuyển khẩn cấp đến bệnh viện gần nhất có khả năng thực hiện chẩn đoán và điều trị đột quỵ tối cấp.	I	C
Với các bệnh nhân nghi ngờ đột quỵ, đội cấp cứu ngoại viện cần bỏ qua các bệnh viện không có nguồn lực điều trị đột quỵ cấp và chuyển thẳng cơ sở y tế gần nhất có khả năng điều trị tốt đột quỵ cấp.	I	B

4. Đến bệnh viện và bàn giao cho khoa cấp cứu

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Bàn giao bệnh nhân cho nhân viên khoa cấp cứu phải nhanh chóng, giảm thiểu chậm trễ, cho bệnh nhân nghi ngờ đột quỵ tối cấp với tiềm năng can thiệp tái thông được quyền ưu tiên cao nhất trong tiếp nhận và phân loại.	I	B
Nhân viên cấp cứu ngoại viện cần cung cấp cho khoa cấp cứu bệnh viện tiếp nhận bản thông tin bệnh của bệnh nhân trong đó có các thông tin cần thiết về đột quỵ như thời điểm khởi phát/phát hiện/thời điểm cuối cùng chứng kiến bệnh nhân còn khỏe, tổng thời gian triệu chứng, điểm GCS, tuổi, bệnh đồng mắc, thuốc đang dùng, dị ứng, và sinh hiệu, kể cả đường huyết mao mạch.	I	C

II. ĐÁNH GIÁ VÀ XỬ TRÍ ĐỘT QUỴ CẤP TẠI KHOA CẤP CỨU

1. Đánh giá lâm sàng

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Tất cả bệnh nhân đến khoa cấp cứu với bệnh cảnh nghi đột quỵ cấp phải được đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng ngay lập tức để xác lập chẩn đoán, loại trừ các chẩn đoán phân biệt, và xác định có phù hợp điều trị thuốc tiêu sợi huyết và/hoặc can thiệp nội mạch không.	I	B
Đánh giá ban đầu gồm đánh giá nhanh đường thở, hô hấp, và tuần hoàn; bao gồm tần số và nhịp tim, huyết áp, thân nhiệt, độ bão hoà oxy.	I	B
Đánh giá thần kinh cần được thực hiện nhanh chóng nhằm xác định độ nặng khiếm khuyết thần kinh.	I	B
Việc đánh giá này cần được thực hiện bằng cách sử dụng một thang điểm chuẩn hoá, ưu tiên sử dụng thang điểm đột quỵ NIHSS.	I	B
Cần có một quy trình có tổ chức để đánh giá cấp cứu bệnh nhân nghi ngờ đột quỵ.	I	B
Mục tiêu là hoàn tất đánh giá và khởi đầu điều trị thuốc tiêu sợi huyết trong vòng 60 phút kể từ khi bệnh nhân tới phòng cấp cứu.	I	B

2. Các khảo sát cận lâm sàng

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Một số xét nghiệm cần thực hiện ngay nhưng không cần chờ kết quả trước khi khởi đầu điều trị tiêu sợi huyết. Các xét nghiệm này gồm: công thức máu, đông máu (INR, aPTT), điện giải đồ, creatinin và eGFR, và troponin máu. Đường huyết mao mạch là xét nghiệm duy nhất bắt buộc phải có kết quả trước khi khởi đầu điều trị tiêu sợi huyết.	I	B
Đo điện tim là cần thiết nhưng không được trì hoãn việc khởi đầu điều trị tiêu sợi huyết, trừ khi đang có rối loạn huyết động.	I	B
X quang ngực thẳng chưa cần thiết trong giai đoạn cấp, trừ khi có bằng chứng bệnh tim cấp, bệnh phổi hoặc mạch máu phổi cấp. Tuy nhiên không để khảo sát này làm trì hoãn việc khởi đầu điều trị tiêu sợi huyết.	IIb	B

PHẦN 02

3. Khảo sát hình ảnh học

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Cần khảo sát hình ảnh não khẩn cấp trước khi khởi đầu bất cứ điều trị đặc hiệu nào cho đột quỵ thiếu tưới máu não cấp. Trong hầu hết các trường hợp, CT sọ não không cản quang cung cấp đủ các thông tin cần thiết để quyết định điều trị cấp cứu	I	B
Cần khảo sát hình ảnh học trong vòng 20 phút sau khi bệnh nhân nhập viện trên ít nhất 50% bệnh nhân ứng viên điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch và hoặc can thiệp nội mạch.	I	B
Với bệnh nhân là ứng viên điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch, hình ảnh học não phải được đọc kết quả trong vòng 45 phút kể từ lúc đến khoa Cấp Cứu, bởi các bác sĩ thành thạo trong việc đọc kết quả CT và MRI nhu mô não.	I	C
Nếu can thiệp nội mạch được dự định thực hiện, cần phải thực hiện khảo sát mạch máu nội sọ không xâm lấn ngay trong đợt đánh giá đầu tiên cho bệnh nhân đột quỵ cấp nhưng không được làm trì hoãn điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch nếu có chỉ định. Nếu bệnh nhân thoả mãn toàn bộ các điều kiện dùng tiêu sợi huyết tĩnh mạch và chưa có khảo sát mạch máu không xâm lấn, cần khởi đầu điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch ngay trước khi thực hiện khảo sát mạch máu không xâm lấn. Khảo sát mạch máu không xâm lấn sẽ được thực hiện sau đó càng sớm càng tốt.	I	A
Bệnh nhân ứng viên can thiệp nội mạch nghi ngờ có tắc động mạch lớn nội sọ và không có tiền sử suy thận, có thể chụp CTA trước khi có kết quả chức năng thận.	IIa	B

Không khuyến cáo chỉ định MRI sọ não thường quy để loại trừ các vi xuất huyết trước điều trị tiêu sợi huyết.	III	B
Các kỹ thuật hình ảnh não chức năng như CT scan tưới máu và MRI tưới máu-khuếch tán, là cần thiết đối với các trường hợp đột quỵ khởi phát trễ (6-24 giờ) trong việc lựa chọn bệnh nhân cho điều trị can thiệp nội mạch.	I	A

4. Hình ảnh học đối với trường hợp cơn thoáng thiếu máu não (TIA)

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Nên thực hiện thường quy khảo sát hình ảnh không xâm lấn của các động mạch vùng cổ cho các bệnh nhân nghi ngờ TIA.	I	A
Nên thực hiện khảo sát mạch máu không xâm lấn bằng CTA hoặc MRA cho các động mạch nội sọ để loại trừ hẹp và/hoặc tắc đoạn gần động mạch nội sọ. Chẩn đoán đáng tin cậy cho sự hiện diện và mức độ của hẹp động mạch nội sọ đòi hỏi phải dùng chụp động mạch có cản quang qua catheter (DSA).	I	A
Các bệnh nhân có TIA cần được thực hiện đánh giá hình ảnh học thần kinh trong vòng 24 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng hoặc càng sớm càng tốt ở những bệnh nhân tới muộn hơn. Kỹ thuật được ưa chuộng là MRI, bao gồm xung khuếch tán. Nếu không có MRI, nên chụp CT scan.	I	B

Bảng 3. Các khảo sát chẩn đoán cần làm cho bệnh nhân nghi ngờ đột quỵ cấp

Cho mọi bệnh nhân	Cho một số bệnh nhân chọn lọc
- CT não không cản quang hoặc MRI não - Đường huyết - Độ bão hoà oxy - Ion đồ, chức năng thận * - Công thức máu, bao gồm đếm tiểu cầu* - Men tim* - PT/INR, aPTT* - ECG*	- TT và/hoặc ECT nếu làm được và nếu nghi ngờ bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế trực tiếp thrombin hoặc ức chế trực tiếp Xa - Chức năng gan - Sàng lọc độc chất, nồng độ rượu máu - Test thai - Khí máu động mạch (nếu nghi giảm oxy) - X quang ngực thẳng (nếu nghi ngờ bệnh phổi) - Chọc dò DNT (nếu nghi xuất huyết dưới nhện mà CT não không thấy máu) - Điện não đồ (nếu nghi ngờ động kinh)

(*) Các khảo sát này nếu có kết quả trước điều trị rtPA tĩnh mạch là điều rất tốt, nhưng không được phép trì hoãn điều trị tiêu sợi huyết để chờ kết quả của chúng, trừ khi:

- *Lâm sàng nghi ngờ có bất thường đông máu hoặc giảm tiểu cầu, hoặc*

- *Bệnh nhân đang được điều trị heparin hoặc thuốc kháng vitamin K, hoặc*
- *Bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc kháng đông khác (ức chế trực tiếp thrombin hoặc ức chế trực tiếp yếu tố Xa)*

5. Điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Khuyến cáo điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch với Alteplase (0.9 mg/kg, liều tối đa là 90 mg) đối với những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp trong cửa sổ 4.5 giờ kể từ lúc khởi phát. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, cũng như cách thức theo dõi xử trí sau điều trị rtPA đường tĩnh mạch được liệt kê trong bảng dưới.	I	A
Khuyến cáo điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch với Alteplase (0.9 mg/kg, liều tối đa là 90 mg) cho những bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu não và thỏa tiêu chuẩn vẫn có thể khởi đầu điều trị trong khoảng thời gian từ **3 đến 4.5 giờ** kể từ khi khởi phát, tuy nhiên có thêm các tiêu chuẩn loại trừ như sau: 1. Bệnh nhân > 80 tuổi 2. Bệnh nhân dùng thuốc kháng đông đường uống, ngay cả khi INR ≤1,7 3. Bệnh nhân có điểm NIHSS ban đầu > 25, hoặc 4. Hình ảnh nhồi máu não > 1/3 vùng chi phối động mạch não giữa 5. Bệnh nhân vừa có cả 2 tiền sử bệnh đột quỵ thiếu máu não và đái tháo đường.	I	B-R
Trường hợp đột quỵ thiếu máu não không xác định rõ thời gian khởi phát. Bệnh nhân xem xét điều trị tiêu sợi huyết khi được tiếp nhận trong vòng 4.5 giờ tính từ lúc được phát hiện và có bằng chứng bất tương xứng giữa DWI/FLAIR trên MRI sọ não.	IIa	B
Khuyến cáo điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch cho những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não và thỏa tiêu chuẩn vẫn có thể khởi đầu điều trị trong khoảng thời gian từ 4.5 đến 9 giờ kể từ khi khởi phát, kèm theo các tiêu chuẩn sau: - Có bất tương xứng trên hình ảnh học CT/MRI tưới máu não: thể tích vùng nhồi máu ≤ 70 ml, thể tích vùng tranh tối tranh sáng penumbra > 10 ml và tỷ số vùng tranh tối tranh sáng/vùng nhồi máu > 1.2.	IIa	B
Đối với những bệnh nhân thích hợp cho điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch, lợi ích của điều trị tùy thuộc vào thời gian, do đó việc điều trị nên được khởi đầu càng nhanh càng tốt. Thời gian cửa – kim (từ lúc bệnh nhân đến cửa phòng cấp cứu đến lúc tiêm thuốc) cần được giới hạn không quá 60 phút.	I	A

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Trên những bệnh nhân được điều trị tiêu sợi huyết, các bác sĩ điều trị cần biết và chuẩn bị sẵn sàng để điều trị cấp cứu các tác dụng ngoại ý tiềm tàng, bao gồm các biến chứng xuất huyết và phù mạch có thể gây tắc nghẽn đường thở một phần.	I	B
Với bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp khởi phát triệu chứng trong vòng 4.5 giờ và là ứng cử viên cho tiêu sợi huyết tĩnh mạch, Tenecteplase với liều 0.25mg/kg có thể được sử dụng với mức độ an toàn và hiệu quả thay thế cho Alteplase liều 0.9 mg/kg	I	A
Liều Tenecteplase khuyến cáo là 0.25 mg/kg, tối đa là 25 mg, dùng dưới dạng một liều duy nhất bolus tĩnh mạch.	I	A
Đối với những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp do tắc động mạch lớn, khuyến cáo sử dụng Tenecteplase liều 0.25mg/kg hơn là Alteplase trước khi can thiệp lấy huyết khối	I	B
Đối với những bệnh nhân đột quỵ lúc thức dậy hoặc không rõ thời gian khởi phát, và thỏa tiêu chuẩn điều trị tiêu sợi huyết với bằng chứng mismatch trên DWI/FLAIR hoặc hình ảnh tưới máu não, không rõ lợi ích của tenecteplase so với alteplase.	IIb	C

* **Tenecteplase** (TNK) là một dạng biến đổi gene của alteplase với sự gia tăng khả năng đề kháng yếu tố ức chế hoạt hóa plasminogen-1, đặc hiệu hơn với fibrin và với thời gian bán hủy dài hơn (17 phút), và được sử dụng với bolus 1 liều khởi đầu duy nhất. TNK có ưu điểm ít tốn thời gian hơn điều kiện cấp cứu, với tiềm năng giúp làm giảm thời gian cửa-kim, và tạo điều kiện thuận lợi cho việc lên kế hoạch dịch chuyển người bệnh trong và ngoài bệnh viện cho những bệnh nhân đủ điều kiện để can thiệp nội mạch lấy huyết khối. Mặc dù tenecteplase chưa được cấp phép ở Hoa Kỳ trong điều trị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính, kết quả từ nhiều thử nghiệm cho thấy tenecteplase liều 0.25 mg/kg (tối đa 25 mg) an toàn và hiệu quả tương tự so với với alteplase.

Một số thử nghiệm đã so sánh trực tiếp hiệu quả và độ an toàn của tenecteplase so với alteplase ở những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não. Vào năm 2015, thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ATTEST giai đoạn 2 so sánh tenecteplase 0.25 mg/kg (liều tối đa 25 mg) với alteplase liều chuẩn và với các tiêu chí thu nhận tương tự nghiên cứu ECASS III, bao gồm cả những bệnh nhân khởi phát triệu chứng trong vòng 4.5 giờ và NIHSS ≥1. Nghiên cứu sử dụng hình ảnh CT tưới máu, các tác giả không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ cứu sống vùng tranh tối tranh sáng, xuất huyết não có triệu chứng hoặc các biến cố xuất huyết não giữa 2 nhóm. Thử nghiệm NOR-TEST sau đó (2017) đã so sánh tenecteplase 0.4 mg/kg (liều tối đa 40 mg) với alteplase liều chuẩn ở những bệnh nhân khởi phát triệu chứng đột quỵ trong vòng 4.5 giờ đồng thời bao gồm cả những bệnh nhân có sự bất tương xứng trên hình ảnh DWI/FLAIR trong những bệnh nhân đột quỵ thức dậy. Kết quả của thử nghiệm NOR-TEST không tìm thấy sự khác biệt nào về kết cục lâm sàng sau 3 tháng và không có sự khác biệt về tỷ lệ xuất huyết não có triệu chứng. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong gia tăng ở nhóm bệnh nhân đột quỵ mức độ vừa-nặng sau 90 ngày khi điều trị với tenecteplase.

Do có nhiều bệnh nhân đột quỵ nhẹ trong thử nghiệm NOR-TEST ban đầu, thử nghiệm NOR-TEST 2 phần A năm 2022 đã thiết kế để chứng minh tính không thua kém của tenecteplase 0.4 mg/kg so với alteplase 0.9 mg/kg ở những bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ từ trung bình đến nặng với NIHSS ≥6. Thử nghiệm này đã bị dừng sớm do sự mất cân bằng về tỷ lệ xuất huyết não có triệu chứng ở nhóm tenecteplase. Ngoài ra, tenecteplase có liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong sau 3 tháng so với alteplase. NOR-TEST phần B hiện đang được tiến hành để đánh giá liều tenecteplase thấp hơn 0.25 mg/kg.

Do đặc tính chỉ cần bolus liều duy nhất mà không cần truyền tĩnh mạch liên tục, tenecteplase gần đây đã được đánh giá để sử dụng trước khi nhập viện. Thử nghiệm TASTE-A (2022), là thử nghiệm giai đoạn 2, ngẫu nhiên, nhãn mở đánh giá việc sử dụng tenecteplase 0.25 mg/kg so với alteplase trong các đơn vị đột quỵ lưu động (MSU) ở những bệnh nhân khởi phát triệu chứng trong vòng 4.5 giờ. Các tác giả nhận thấy việc sử dụng tenecteplase sớm dẫn đến tỷ lệ tái tưới máu sớm vượt trội, phục hồi lâm sàng nhanh hơn và thời gian bắt đầu dùng thuốc nhanh hơn so với alteplase. Những kết quả này đã được chứng minh thêm với thử nghiệm ACT, một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng giai đoạn 3, nhãn mở, đa trung tâm, chứng minh rằng tenecteplase tiêm tĩnh mạch với liều 0.25 mg/kg có thể so sánh với alteplase về độ an toàn và hiệu quả trong vòng 4.5 giờ khởi phát triệu chứng đột quỵ.

Tenecteplase cũng được nghiên cứu ở những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu cục bộ do tắc động mạch lớn. Thử nghiệm EXTEND-IA TNK (2018) đã so sánh TNK 0.25 mg/kg (liều tối đa 25 mg) và alteplase liều tiêu chuẩn ở bệnh nhân khởi phát triệu chứng trong vòng 4.5 giờ và tắc mạch lớn trên CTA. Họ nhận thấy tỷ lệ tái tưới máu cao hơn ở nhóm tenecteplase so với alteplase (22% so với 10%, p=0.03) mà không có sự khác biệt về tỷ lệ xuất huyết não có triệu chứng. Thử nghiệm EXTEND-IA TNK phần 2 sau đó đã ghi nhận TNK liều 0.4 mg/kg không cải thiện đáng kể tỷ lệ tái tưới máu não trước khi can thiệp so với liều 0.25 mg/kg; tuy nhiên ở nhóm liều 0.4mg/kg tỷ lệ xuất huyết não có triệu chứng cao hơn (4.7% so với 1.3%, p = 0.12, RR 3.5). Trong một phân tích tổng hợp của tác giả Katsanos và cộng sự, phân tích 4 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng dùng tiêu sợi huyết với tenecteplase hoặc alteplase trước khi can thiệp lấy huyết khối ở bệnh nhân tắc động mạch lớn. Kết quả cho thấy những bệnh nhân dùng tenecteplase có tỷ lệ tái thông thành công cao gấp 3 lần và tỷ lệ có kết cục lâm sàng tốt sau 3 tháng cao hơn gấp 2 lần so với bệnh nhân dùng tenecteplase so với nhóm dùng alteplase. Tóm lại, những bệnh nhân đột quỵ tắc mạch máu lớn được điều trị TNK có kết quả lâm sàng và tái thông mạch tốt hơn đáng kể so với những bệnh nhân được điều trị bằng Alteplase.

Thử nghiệm TWIST là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha 3, chọn ngẫu nhiên 578 bệnh nhân đột quỵ cấp lúc thức dậy chỉ được chọn bởi CT không cản quang, những người không có chống chỉ định nào khác với tiêu huyết khối tĩnh mạch và được dùng tiêu huyết khối tĩnh mạch trong vòng 4.5 giờ sau khi thức dậy. Các bệnh nhân được chia làm 2 nhóm: 1 nhóm điều trị với tenecteplase 0.25mg/kg và 1 nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân có mRS 0 – 1 ở thời điểm 90 ngày (45.1% ở nhóm tenecteplase so với 38.3% ở nhóm chứng, p = 0.1). Thử nghiệm TWIST đã không cho thấy bằng chứng rằng tiêu sợi huyết tĩnh mạch với tenecteplase cải thiện kết cục lâm sàng ở bệnh nhân đột quỵ cấp khi thức dậy so với nhóm điều trị chuẩn khi lựa chọn với CT không cản quang.

Thử nghiệm TIMELESS (2023) là thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, pha 3, đánh giá hiệu quả của tenecteplase (0.25mg/kg) ở cửa sổ mở rộng từ 4.5 – 24 giờ ở những bệnh nhân đột quỵ cấp có tắc động mạch lớn ở tuần hoàn trước. Thử nghiệm bao gồm 458 bệnh nhân tắc động mạch cảnh trong hoặc tắc động mạch não giữa đoạn M1 hoặc M2 và có vùng tranh tối tranh sáng trên hình ảnh học, được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm: tenecteplase 0.25mg/kg hoặc placebo. Thời gian trung bình từ khi tiêm tenecteplase đến khi tiến hành thủ thuật can thiệp lấy huyết khối chỉ có 20 phút. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ chênh lệch của điểm mRS vào ngày thứ 90, nhưng có một xu hướng có lợi ở nhóm TNK trong phân tích thay đổi của mRS, với OR chung là 1.13 (0.81-1.56; p = 0.48). Tỷ lệ bệnh nhân đạt mRS từ 0-2 không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị: 46% ở nhóm tenecteplase so với 42% ở nhóm giả dược (p = 0.41). Tuy nhiên xét về tính an toàn, tỷ lệ xuất huyết não có triệu chứng xảy ra ở 3.2% nhóm tenecteplase so với 2.3% ở nhóm giả dược, một sự khác biệt không đáng kể. Như vậy, tenecteplase có thể an toàn ở cửa sổ muộn ở những bệnh nhân được chọn lựa kỹ với những kỹ thuật hình ảnh hiện đại.

Bảng 4. Tiêu chuẩn chọn lựa và loại trừ tiêu sợi huyết tĩnh mạch trong cửa sổ 0 – 3 giờ từ khi khởi phát

<table>
<tr><td>Tiêu chuẩn lựa chọn:
• Chẩn đoán đột quỵ thiếu máu não gây khiếm khuyết thần kinh đáng kể
• Bắt đầu điều trị trong vòng 3 giờ kể từ lúc khởi phát
• Tuổi 18 trở lên</td></tr>
<tr><td>Tiêu chuẩn loại trừ:
Chấn thương đầu nặng hoặc tiền căn đột quỵ trong vòng 3 tháng trước
Triệu chứng gợi ý xuất huyết dưới nhện
Tiêm động mạch ở vị trí không đè ép được trong vòng 7 ngày trước
Tiền căn xuất huyết nội sọ
Khối u nội sọ, dị dạng động tĩnh mạch hoặc phình mạch nội sọ
Phẫu thuật nội sọ hoặc nội tuỷ gần đây
Huyết áp tăng cao (tâm thu >185, hoặc tâm trương >110 mmHg)
Xuất huyết nội đang hoạt động
Rối loạn đông máu cấp, trong số đó có thể kể
• Tiểu cầu <100 000/mm^3
• Dùng heparin trong vòng 48 giờ trước, với aPTT bất thường cao hơn giới hạn trên của bình thường
• Đang dùng thuốc kháng đông uống với INR >1.7 hoặc PT > 15 giây
• Đang dùng thuốc ức chế trực tiếp thrombin hoặc thuốc ức chế trực tiếp yếu tố Xa với các test phù hợp bất thường (như aPTT, INR, tiểu cầu, và ECT; TT; hoặc xét nghiệm hoạt tính yếu tố Xa phù hợp)
Đường huyết <50 mg/dL (2.7 mmol/L)
CT cho hình ảnh nhồi máu não diện rộng (giảm đậm độ >1/3 bán cầu đại não)</td></tr>
</table>

Tiêu chuẩn loại trừ tương đối: có thể cân nhắc kỹ lưỡng lợi ích – nguy cơ để quyết định sử dụng thuốc tiêu sợi huyết khi có một hoặc vài chống chỉ định tương đối sau

Triệu chứng đột quỵ nhẹ hoặc cải thiện nhanh

Có thai

Co giật lúc khởi phát với khiếm khuyết thần kinh còn lại sau cơn

Phẫu thuật lớn hoặc chấn thương nặng trong vòng 14 ngày trước đó

Xuất huyết tiêu hoá hoặc niệu dục gần đây (trong vòng 21 ngày)

Nhồi máu cơ tim cấp gần đây (trong vòng 3 tháng)

6. Điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch trong các tình huống đặc biệt

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Trường hợp hình ảnh CT scan não có các dấu hiệu thiếu máu não sớm (không phải là giảm đậm độ thực sự), bất kể kích thước là bao nhiêu, vẫn được khuyến cáo điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch nếu thoả các tiêu chuẩn khác.	I	A
Dấu tăng quang động mạch não giữa không phải là chống chỉ định tiêu sợi huyết tĩnh mạch nếu thoả các tiêu chuẩn khác.	III	B
Giảm đậm độ rõ ràng trên CT não không cản quang có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết khi điều trị tiêu sợi huyết và cần được xem xét khi quyết định điều trị. Nếu vùng giảm đậm độ rõ lớn hơn 1/3 vùng tưới máu động mạch não giữa, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ.	III	A
Với các bệnh nhân có huyết áp tăng cao, có thể thực hiện điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch nếu huyết áp có thể được hạ bằng thuốc xuống mức (< 180/105 mmHg) và trước khi khởi đầu tiêm tĩnh mạch tiêu sợi huyết. Nên giữ ở mức này trong vòng 24 giờ đầu.	I	B
Tuổi - Cửa sổ từ 0 – 3 giờ, tuổi > 80 không còn là chống chỉ định đối với tiêu sợi huyết tĩnh mạch. - Cửa sổ từ 3 – 4.5 giờ, tiêu sợi huyết tĩnh mạch là an toàn và hiệu quả tương tự bệnh nhân < 80 tuổi.	I IIa	A B

PHẦN 02

PHẦN 02

Mức độ nặng của đột quỵ - **Cửa sổ từ 0 – 3 giờ** + Bệnh nhân với khiếm khuyết thần kinh nhẹ nhưng với các triệu chứng gây tàn phế, vẫn khuyến cáo điều trị tiêu sợi huyết.	I	B
+ Bệnh nhân với khiếm khuyết thần kinh nhẹ nhưng với các triệu chứng không gây tàn phế, việc điều trị cần được xem xét kĩ giữa lợi ích và nguy cơ.	IIb	B
+ Bệnh nhân với khiếm khuyết thần kinh nặng, tiêu sợi huyết tĩnh mạch vẫn được khuyến cáo điều trị.	I	A
- **Cửa sổ từ 3 – 4,5 giờ** + Bệnh nhân với khiếm khuyết thần kinh nhẹ, tiêu sợi huyết tĩnh mạch có lẽ an toàn như trong cửa sổ 0-3 giờ, cần được xem xét kĩ lợi ích và nguy cơ.	IIb	B
+ Bệnh nhân với khiếm khuyết thần kinh nặng (NIHSS > 25), lợi ích của điều trị tiêu sợi huyết là không chắc chắn.	IIb	C
Đối với cửa sổ từ 3 – 4.5 giờ - Bệnh nhân đang sử dụng warfarin và có INR ≤ 1.7, việc điều trị tiêu sợi huyết có thể có lợi và an toàn.	IIb	B
- Bệnh nhân có tiền sử đột quỵ thiếu máu não và đái tháo đường, điều trị tiêu sợi huyết có thể hiệu quả tượng tự như trong cửa sổ 0 - 3 giờ.	IIb	B
Với các bệnh nhân có một cơn co giật lúc khởi phát, có thể điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch nếu có bằng chứng gợi ý rằng khiếm khuyết thần kinh đang tồn tại là do đột quỵ gây ra và không phải là trạng thái sau cơn.	IIa	C
Việc dùng tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch trên những bệnh nhân dùng các thuốc ức chế thrombin trực tiếp hoặc các thuốc ức chế yếu tố Xa trực tiếp có thể gây hại và không được khuyến cáo trừ khi - Các xét nghiệm có độ nhạy như aPTT, INR, đếm tiểu cầu, và ECT, TT, hay các xét nghiệm khảo sát hoạt tính yếu tố Xa trực tiếp đều bình thường, hoặc - Bệnh nhân không dùng các thuốc này trong hơn 2 ngày (48 giờ) (với điều kiện chức năng thận bình thường). - Bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc đối kháng.	III	C

Đối với bệnh nhân có vi xuất huyết não (microbleed)		
• Với bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp khởi phát triệu chứng trong 4.5 giờ, và không biết có tình trạng vi xuất huyết nội sọ trước đó hoặc với số lượng ít (< 10), khuyến cáo sử dụng tiêu sợi huyết tĩnh mạch với Alteplase	IIa	C
• Với bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp khởi phát triệu chứng trong 4.5 giờ, và có tình trạng nhiều vi xuất huyết nội sọ trước đó (> 10), khuyến cáo không sử dụng tiêu sợi huyết tĩnh mạch với Alteplase	IIb	C
• Không sử dụng MRI để đánh giá tình trạng vi xuất huyết não trước khi quyết định điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch trong cửa sổ 4.5 giờ	IIb	C
Bệnh nhân có nhồi máu cơ tim		
• Với bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp khởi phát triệu chứng trong 4.5 giờ, và có tiền sử nhồi máu cơ tim ST chênh lên giai đoạn bán cấp (>6h) trong vòng 7 ngày gần đây, khuyến cáo KHÔNG sử dụng tiêu huyết khối tĩnh mạch với Alteplase .	IIb	C
• Với bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp khởi phát triệu chứng trong 4.5 giờ, và có tiền sử nhồi máu cơ tim không ST chênh lên trong vòng 90 ngày gần đây, khuyến cáo sử dụng tiêu huyết khối tĩnh mạch với Alteplase.	IIb	C

PHẦN 02

Vi xuất huyết não (CMB: cerebral microbleeds)

Hầu hết bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng về tiêu sợi huyết tĩnh mạch đều không được chụp cộng hưởng từ trước khi phân ngẫu nhiên và gánh nặng của vi xuất huyết não vẫn không rõ. Trong một phân tích tổng hợp từ 9 nghiên cứu quan sát, CMB đã được quan sát trên hình ảnh MRI trước khi điều trị ở 581 bệnh nhân (23.4%) và có liên quan đến việc tăng nguy cơ xuất huyết não có triệu chứng (RR 2.36, KTC 95%: 1.21–4.61, p = 0.01), nhưng tỷ lệ xuất huyết não có triệu chứng vẫn tương đối thấp (6.5%, KTC 95%: 4.8–8.9 ở bệnh nhân có 1 CMB và 4.4%, KTC 95%: 3.5–5.4% ở bệnh nhân không có CMB). Tuy nhiên, trong phân tích ở 1 nhóm rất nhỏ gồm 15 bệnh nhân (0.8%) có hơn 10 CMB, tỷ lệ xuất huyết não có triệu chứng là 46.9% (KTC 95%: 22.8–72.5).

Bệnh nhân có nhồi máu cơ tim

Nhồi máu cơ tim trong ba tháng qua không phải là một tiêu chí loại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, có những báo cáo trường hợp mô tả có hiện tượng vỡ cơ tim, chèn ép tim hoặc thuyên tắc do huyết khối từ tâm thất sau điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch đối với đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính ở những bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim cấp tính. Ngược lại, các báo cáo loạt ca khác mô tả việc sử dụng thành công tiêu huyết khối với alteplase ở bệnh nhân bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính và nhồi máu cơ tim gần đây. Trong một bài tổng quan về loạt trường hợp bao gồm 102 bệnh nhân, có 4 (8.5%) trong số 47 bệnh nhân được điều trị bằng tiêu sợi huyết tĩnh mạch đã chết do vỡ/chèn ép tim, tất cả đều có nhồi máu cơ tim ST chênh lên bán cấp (>6 h) (STEMI) trong tuần trước đột quỵ. Biến chứng này xảy ra ở 1 (1.8%) bệnh nhân trong nhóm không điều trị (p = 0.18). Không có bệnh nhân nhồi máu cơ tim ST không chênh lên điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch

với alteplase có biến chứng tim. Bệnh nhân nhồi máu cơ tim không ST chênh lên có nguy cơ biến chứng thấp hơn so với bệnh nhân nhồi máu cơ tim ST chênh lên xuyên thành, và trong số nhồi máu ST chênh lên, nhồi máu ở thành trước có tỷ lệ biến chứng tim cao nhất. Các biến chứng tim có xu hướng cao nhất từ 2-14 ngày sau nhồi máu cơ tim.

7. Chăm sóc chung

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Cần **theo dõi điện tâm đồ liên tục** để tầm soát rung nhĩ và các rối loạn nhịp nghiêm trọng tiềm ẩn khác có thể cần can thiệp tim mạch cấp cứu. Theo dõi điện tâm đồ nên được thực hiện tối thiểu trong 24 giờ đầu.	I	B
Đảm bảo đường thở và thông khí hỗ trợ được khuyến cáo thực hiện cho những bệnh nhân đột quỵ có suy giảm ý thức hoặc có rối loạn chức năng hành não gây ảnh hưởng đường thở.	I	C
Thở Oxy hỗ trợ nên sử dụng khi cần nhằm duy trì độ bão hòa oxy >94%.	I	C
Thở Oxy bổ sung không được khuyến cáo trên những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp không thiếu oxy.	III	B
Sốt (thân nhiệt >38 độ C) cần được xác định nguyên nhân và điều trị, đồng thời điều trị hạ sốt bằng thuốc.	I	C
Điều chỉnh huyết áp ở các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn điều trị rtPA đường tĩnh mạch (chỉ trừ tăng huyết áp) cần được thực hiện một cách cẩn trọng nhằm đạt mức huyết áp tâm thu <185 mmHg và huyết áp tâm trương <110 mmHg trước khi bắt đầu điều trị tiêu sợi huyết. Cần đảm bảo huyết áp đã ổn định ở mức cho phép trước khi bắt đầu điều trị rtPA tĩnh mạch và duy trì huyết áp dưới 180/105 mmHg trong tối thiểu 24 giờ đầu sau điều trị rTPA tĩnh mạch.	I	B
Điều chỉnh huyết áp nên được thực hiện tương tự khuyến cáo trên (cho tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch) cho các bệnh nhân được can thiệp tái thông nội mạch, kể cả tiêu sợi huyết đường động mạch, cho tới khi có thêm dữ liệu khác.	I	C
Điều chỉnh huyết áp ở các bệnh nhân có tăng huyết áp đáng kể nhưng không thuộc nhóm được điều trị tiêu sợi huyết cần được thực hiện cẩn trọng nếu có chỉ định, với mục tiêu hạ áp hợp lý là giảm 15% huyết áp trong vòng 24 giờ đầu sau khởi phát đột quỵ. Mức huyết áp cần phải điều trị chưa được chứng minh, nhưng đồng thuận hiện nay là không điều trị hạ áp trừ khi huyết áp tâm thu >220 mmHg hoặc tâm trương >120 mmHg.	I	C
Bằng chứng về điều trị tăng huyết áp cho các đối tượng này vẫn không đầy đủ hoặc mâu thuẫn nhau. Nhiều bệnh nhân tự giảm huyết áp trong vòng 24 giờ sau khởi phát. Các bệnh nhân có tăng huyết áp ác tính hoặc các chỉ định khác của điều trị hạ áp tích cực cần được xem xét điều trị phù hợp.	IIa	C

Chỉ có một thử nghiệm lâm sàng về việc bắt đầu điều trị hạ áp trong vòng 24 giờ đầu của đột quỵ với kết quả cho thấy việc này là tương đối an toàn. Tái khởi động các thuốc hạ áp sau 24 giờ đầu là hợp lý trên những bệnh nhân có tăng huyết áp trước đó và tình trạng thần kinh ổn định, trừ khi có chống chỉ định cụ thể đối với việc này.	IIa	B
Hiện chưa có dữ kiện hướng dẫn chọn thuốc hạ áp trên đối tượng bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp.	IIa	C
Giảm thể tích tuần hoàn nên được điều chỉnh bằng nước muối sinh lý truyền tĩnh mạch, đồng thời điều chỉnh các rối loạn nhịp có thể làm giảm cung lượng tim.	I	C
Hạ đường huyết (đường huyết <60 mg/dL) cần được điều chỉnh ở các bệnh nhân đột quỵ thiếu tưới máu não cấp.	I	C
Bằng chứng cho thấy tăng đường huyết kéo dài khi điều trị nội viện trong 24 giờ đầu sau đột quỵ gắn với dự hậu xấu khi so với mức đường huyết bình thường, do vậy, điều trị tăng đường huyết là hợp lý nhằm đạt mức đường huyết trong khoảng 140-180 mg/dL và theo dõi sát nhằm tránh hạ đường huyết trên bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp.	IIa	C

8. Dùng thuốc kháng đông

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Không khuyến cáo điều trị kháng đông trong vòng 24 giờ đầu sau điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch.	III	B
Không khuyến cáo điều trị kháng đông sớm trên những bệnh nhân hẹp nặng động mạch cảnh trong cùng bên với đột quỵ thiếu máu não.	IIb	B
Điều trị kháng đông sớm, với mục tiêu phòng ngừa tái phát đột quỵ sớm cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ.	III	A
Không khuyến cáo điều trị kháng đông sớm đối với những bệnh nhân đột quỵ mức độ trung bình đến nặng, vì tăng nguy cơ của các biến chứng xuất huyết nội sọ nghiêm trọng.	III	A

9. Dùng thuốc kháng kết tập tiểu cầu

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Không khuyến cáo sử dụng aspirin (hoặc các thuốc kháng kết tập tiểu cầu khác) trong vòng 24 giờ sau điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch.	III	C
Dùng aspirin đường uống (liều khởi đầu là 325 mg) trong vòng 24h - 48h sau khởi phát đột quỵ được khuyến cáo trong điều trị hầu hết bệnh nhân.	I	A

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Việc phối hợp aspirin và clopidogrel nên được bắt đầu trong vòng 24 giờ sau đột quỵ thiếu máu não nhẹ hoặc TIA và duy trì trong 3 tuần. Thời gian phối hợp aspirin và clopidogrel tối đa là 90 ngày.	I	A
Những trường hợp không dung nạp với aspirin, có thể xem xét các thuốc kháng kết tập tiểu cầu khác (clopidogrel, cilostazol).	III	C
Aspirin không được khuyến cáo thay thế các can thiệp cấp khác trong điều trị đột quỵ, bao gồm tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch.	III	B

10. Các biện pháp khác

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Với các bệnh nhân đang được điều trị statin ở thời điểm khởi phát đột quỵ thiếu máu não, việc tiếp tục điều trị statin trong giai đoạn cấp là hợp lý.	IIa	B
Lợi ích của hạ thân nhiệt chủ động trong điều trị đột quỵ thiếu máu não cấp vẫn chưa được xác lập rõ, do đó cần thiết có thêm các thử nghiệm lâm sàng.	IIb	B
Các dữ liệu không đủ kết luận về tính hữu dụng của Oxy cao áp, và một số dữ liệu cho rằng can thiệp này có thể gây hại. Do vậy, can thiệp này không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp, trừ trường hợp đột quỵ thứ phát do thuyên tắc khí.	III	B

11. Chỉ định can thiệp nội mạch lấy huyết khối

Can thiệp lấy huyết khối trực tiếp hay bắc cầu với tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch?

Lợi ích lý thuyết của tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch bắc cầu với can thiệp lấy huyết khối bao gồm khả năng giải quyết nhanh hơn tình trạng thiếu máu cục bộ, giảm kích thước cục máu đông và làm tan các mảnh vụn tắc mạch xuống dòng chảy của tắc mạch. Tuy nhiên, cũng có những bất lợi bao gồm trì hoãn thời gian can thiệp tái thông, tăng nguy cơ xuất huyết não có triệu chứng. Với những lợi ích vốn có và rủi ro, các thử nghiệm gần đây đã đánh giá hiệu quả và độ an toàn của phương pháp lấy huyết khối nội mạch đơn thuần ở những bệnh nhân bị tắc mạch lớn đến các trung tâm có đủ điều kiện can thiệp lấy huyết khối. Cho đến nay, 6 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã được công bố so sánh can thiệp lấy huyết khối trực tiếp so với bắc cầu với tiêu sợi huyết tĩnh mạch.

Hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, DIRECT-MT công bố năm 2020 với 656 bệnh nhân và DEVT công bố năm 2021 với 234 bệnh nhân tiến hành ở Trung Quốc, đã cho thấy việc lấy huyết khối nội mạch trực tiếp không thua kém so với bắc cầu với alteplase tĩnh mạch (0.9mg/kg) ở những bệnh nhân có tắc động mạch lớn. Trong thử nghiệm DEVT, 54.3% bệnh nhân trong nhóm điều trị trực tiếp đạt được sự độc lập về mặt chức năng so với 46.6% trong nhóm bắc cầu (OR = 7.7%; p = 0.003 đối với tiêu chí không thua kém, ngưỡng không thua kém là -10%). Cuối cùng, lấy huyết khối trực tiếp cũng không thua kém so với bắc cầu trong phân tích thay đổi thứ tự về điểm số mRS sau 90 ngày (OR=1.07; 95% CI 0.81 đến 1.40; p=0.04 đối với trường hợp không thua kém) trong thử nghiệm DIRECT-MT. Ngược lại, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên SKIP ở Nhật Bản (2021) với 204 bệnh nhân và MR CLEAN NO-IV (2021) với 547 bệnh nhân ở Châu Âu không chứng minh

được tính không thua kém của phương pháp lấy huyết khối nội mạch trực tiếp.

Thử nghiệm gần đây nhất, SWIFT DIRECT (2022) với 408 bệnh nhân ở Bắc Mỹ và châu Âu cũng không được chứng minh được tính không thua kém của can thiệp lấy huyết khối trực tiếp so với điều trị bắc cầu. Tiêu chí chính là điểm số mRS là 0-2 sau 90 ngày, sự khác biệt được điều chỉnh về tỷ lệ giữa các nhóm là −7.3% (KTC 95% −16·6 đến 2.1, p=0.12) trong SWIFT -DIRECT và −5.1% (KTC 95% −16 đến 5.9, p=0.19) trong thử nghiệm DIRECT SAFE, vượt qua giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% được đặt cho tiêu chí không thua kém lần lượt là 12% và 10%.

Nghiên cứu DIRECT-SAFE dừng lại với 295 bệnh nhân, được phân ngẫu nhiên vào nhóm lấy huyết khối trực tiếp hoặc tiêu huyết sợi huyết tĩnh mạch kết hợp với can thiệp lấy huyết khối. Bệnh nhân được tuyển chọn vào nghiên cứu từ 25 trung tâm đột quỵ ở Úc, New Zealand, Trung Quốc và Việt Nam. Đáng chú ý, những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm điều trị bắc cầu được điều trị theo tiêu chuẩn chăm sóc tại trung tâm đột quỵ đó, hoặc là alteplase (0.9mg/kg) hoặc tenecteplase (0.25 mg/kg). Đối với tất cả bệnh nhân, thiết bị Trevo của Stryker đã được sử dụng can thiệp lấy huyết khối. Đáng chú ý, Stryker là nguồn tài trợ cho nghiên cứu và các nhà can thiệp thần kinh chỉ được phép sử dụng thiết bị này theo quy trình nghiên cứu. Điểm mạnh của nghiên cứu này là số lượng bệnh nhân đa dạng từ nhiều quốc gia, do đó các phân tích dưới nhóm có giá trị, tăng khả năng khái quát hóa trong thực hành lâm sàng. Ngoài ra, DIRECT-SAFE là nghiên cứu duy nhất tuyển chọn bao gồm cả những bệnh nhân bị tắc động mạch thân nền. Lợi ích của việc lấy huyết khối ở những bệnh nhân bị huyết khối động mạch thân nền chưa được chứng minh một cách chắc chắn trong các thử nghiệm ngẫu nhiên. Tuy nhiên nghiên cứu này cũng thất bại khi chứng minh tính không thua kém của can thiệp lấy huyết khối trực tiếp so với điều trị bắc cầu. Kết cục lâm sàng tốt ở thời điểm 90 ngày với tỷ lệ mRS = 0- 2 ở nhóm can thiệp lấy huyết khối trực tiếp là 55%, trong khi đó ở nhóm điều trị bắc cầu với tiêu sợi huyết tĩnh mạch là 61%.

Một phân tích tổng hợp gần đây (Turc, 2022) về từ 6 thử nghiệm trên, ủng hộ việc sử dụng thuốc tiêu sợi huyết trong vòng 4.5 giờ kể từ khi khởi phát ở những bệnh nhân đủ điều kiện trước khi can thiệp lấy huyết khối, do không có thử nghiệm nào cho thấy sự vượt trội của can thiệp lấy huyết khối trực tiếp và chỉ có hai trong số sáu thử nghiệm, cả hai được đánh giá có nguy cơ sai lệch cao hoặc trung bình, cho thấy tính không thua kém của can thiệp lấy huyết huyết trực tiếp (DIRECT –MT, DEVT). Hơn nữa, phân tích tổng hợp cũng cho thấy tỷ lệ tái tưới máu vượt trội, xu hướng cải thiện kết quả lâm sàng và không có sự gia tăng tỷ lệ tử vong và xuất huyết nội sọ có triệu chứng với điều trị bắc cầu.

Can thiệp lấy huyết khối ở bệnh nhân nhồi máu não lõi lớn

Lấy huyết khối bằng dụng cụ giúp cải thiện kết quả cho những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu cục bộ tuần hoàn trước cấp tính do tắc mạch lớn có lõi thiếu máu cục bộ lớn (ASPECTS <6 hoặc thể tích lõi ≥50 ml), được trình bày trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên RESCUE JAPAN LIMIT, SELECT2 và ANGEL-ASPECT.

Nghiên cứu RESCUE JAPAN LIMIT bao gồm 203 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp do tắc đoạn gốc động mạch não giữa, hoặc động mạch cảnh trong và có điểm ASPECT TỪ 3 – 5 đánh giá trên hình ảnh CTscan hoặc DWI/ MRI, cửa sổ thời gian trong vòng 6 giờ từ lúc khởi phát (N=145) hoặc trong vòng 6 – 24 giờ kể từ thời điểm cuối cùng còn bình thường và không có thay đổi trên hình ảnh FLAIR/ MRI (N=58). Các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm can thiệp lấy huyết khối và điều trị nội khoa. Sau 90 ngày, nhóm can

PHẦN 02

thiệp nội mạch có tỷ lệ bệnh nhân có kết cục lâm sàng tốt (mRS 0 – 3) cao hơn so với nhóm điều trị nội khoa (31% so với 12.7%, RR 2.43). Tuy nhiên nhóm can thiệp nội mạch có tỷ lệ xuất huyết nội sọ cao hơn (58% so với 31.4%, RR 1.84) và tỷ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng cao hơn không đáng kể (9% so với 4.9%, RR 1.84). Hạn chế của thử nghiệm này là được thực hiện chủ yếu ở Nhật Bản, không có tính khái quát hóa cao và số lượng bệnh nhân trong phân nhóm điều trị từ 6 đến 24 giờ tương đối nhỏ.

Nghiên cứu SELECT 2 tuyển bệnh nhân 18 đến 85 tuổi với lõi thiếu máu cục bộ lớn, được xác định bởi ASPECTS từ 3 đến 5 hoặc thể tích lõi ≥50 ml, ở các quốc gia Hoa Kỳ, Canada, Châu Âu, Úc và New Zealand. Bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên để lấy huyết khối (n = 178) hoặc điều trị nội khoa (n = 174) trong cửa sổ 24 giờ.Thử nghiệm đã bị dừng sớm vì hiệu quả. Sau 90 ngày, có sự thay đổi trong phân bố điểm mRS theo hướng kết quả tốt hơn cho nhóm lấy huyết khối (OR 1.51, KTC 95% 1.20-1.89). Tỷ lệ độc lập về mặt chức năng (mRS từ 0 đến 2) cao hơn ở nhóm can thiệp (20% so với 7%, RR 2.97, KTC 95% 1.60-5.51). Tỷ lệ tử vong ở nhóm lấy huyết khối và điều trị nội khoa (38.4 so với 41.5%). Xuất huyết nội sọ có triệu chứng chỉ xảy ra ở một bệnh nhân trong nhóm lấy huyết khối và hai bệnh nhân trong điều trị nội khoa. Các biến chứng thủ thuật, bao gồm bóc tách và thủng mạch máu chiếm tỷ lệ 20% bệnh nhân trong nhóm can thiệp.

Nghiên cứu ANGEL-ASPECT tuyển bệnh nhân từ 18 đến 80 tuổi với lõi thiếu máu cục bộ lớn được xác định bởi ASPECTS từ 3 đến 5 hoặc thể tích lõi nhồi máu từ 70 đến 100 ml. Thử nghiệm được tiến hành tại 46 trung tâm đột quỵ ở Trung Quốc. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để lấy huyết khối cộng với điều trị nội khoa (n = 231) hoặc điều trị nội khoa đơn thuần (n = 225). Sau 90 ngày, có sự thay đổi trong phân bố điểm số mRS theo hướng kết quả tốt hơn cho nhóm lấy huyết khối (OR 1.37, KTC 95% 1.11-1.69). Tỷ lệ độc lập về chức năng (mRS từ 0 đến 2) cao hơn ở nhóm lấy huyết khối so với nhóm điều trị nội khoa (30.0% so với 11.6%, OR 2.62, KTC 95% 1.69-4.06). Tỷ lệ tử vong tương tự đối với các nhóm lấy huyết khối và nhóm điều trị nội khoa (21.7 so với 20%). Nhóm lấy huyết khối có tỷ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng cao hơn (6.1 so với 2.7%, OR 2.07, KTC 95% 0.79-5.41), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Mặc dù có sự khác biệt về thiết kế, chủng tộc, vị trí địa lý và tiêu chí chẩn đoán hình ảnh, cả ba thử nghiệm đều cho thấy lợi ích của việc lấy huyết khối đối với bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu cục bộ lõi lớn được điều trị trong vòng 24 giờ. NNT để đạt được kết cục lâm sàng tốt (mRS 0 – 2) trong các nghiên cứu RESCUE JAPAN LIMIT, SELECT 2 và ANGEL ASPECT lần lượt là 17, 8 và 6. Can thiệp lấy huyết khối hiện nay nên được coi là tiêu chuẩn cho những bệnh nhân đột quỵ rất nặng, ngay cả khi lõi nhồi máu lớn.

Nghiên cứu TESLA vừa công bố tại hội nghị đột quỵ Châu Âu 2023, gồm 300 bệnh nhân có đột quỵ thiếu máu cục bộ lõi lớn với ASPECT từ 2 – 5 được đánh giá dựa trên CTscan không cản quang, tuyển bệnh từ 44 trung tâm đột quỵ ở Hoa Kỳ. Mặc dù, nghiên cứu không đạt được tiêu chí chính, khi phân tích intention- to - treat không đạt đến ngưỡng hiệu quả hơn, nhưng kết quả nghiên cứu cho thấy can thiệp lấy huyết khối có xu hướng kết cục lâm sàng tốt hơn, và ít tàn phế hơn. Khi xét đến tiêu chí phụ, can thiệp lấy huyết khối có xu hướng có lợi hơn. Tỷ lệ bệnh nhân đạt được sự độc lập về chức năng (mRS 0-2) trong nghiên cứu này là 14% ở nhóm lấy huyết khối so với 9% ở nhóm chứng (p = 0.09); và kết quả chức năng tốt (mRS 0-3) đã đạt được ở 30% bệnh nhân lấy huyết khối so với 20% ở nhóm đối chứng (p = 0,03). Xét về tính an toàn, tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là tương tự nhau ở hai nhóm (35% ở nhóm lấy huyết khối và 33% ở nhóm chứng) và xuất huyết não có triệu chứng xảy ra ở 3.97% bệnh nhân lấy huyết khối so với 1.34% ở nhóm chứng (RR 2.96).

Can thiệp lấy huyết khối ở bệnh nhân tắc động mạch đốt sống thân nền

Hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (BASICS và BEST) công bố năm 2020 và 2021 đề cập đến việc liệu can thiệp lấy huyết khối và điều trị nội khoa có tốt hơn so với điều trị nội khoa đơn thuần trong tắc động mạch đốt sống thân nền. Cả hai thử nghiệm đều không có hạn chế về điểm NIHSS hoặc loại trừ hình ảnh thiếu máu cục bộ thân não hai bên diện rộng. Cả hai thử nghiệm đều cho kết quả trung tính với tiêu chí chính của là mRS từ 0-3 sau 90 ngày. Hai nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên khác công bố gần đây ở Trung Quốc về hiệu quả của phương pháp lấy huyết khối ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc động mạch thân nền đã được công bố năm 2022 là ATTENTION và BAOCHE. Thử nghiệm ATTENTION chọn ngẫu nhiên 340 bệnh nhân chia vào 2 nhóm can thiệp lấy huyết khối và điều trị nội khoa hoặc chỉ điều trị nội khoa, với tiêu chí là NIHSS lúc nhập viện ≥10, PC-ASPECTS ≥ 6 và trong cửa sổ 0 - 12 giờ sau khi khởi phát. Ngoài ra, bệnh nhân > 80 tuổi phải có PC-ASPECTS ≥ 8 và mRS trước đột quỵ từ 0-1. Thử nghiệm đã chứng minh tính ưu việt của phương pháp lấy huyết khối với sự khác biệt tuyệt đối về mRS 0-3 là 23.2% (46% so với 22.8%). Thử nghiệm BAOCHE chọn ngẫu nhiên 218 bệnh nhân từ ≤ 80 tuổi trong khoảng thời gian từ 6 đến 24 giờ sau khi khởi phát đột quỵ với NIHSS ≥ 6, PC-ASPECTS ≥ 6, chỉ số pon-midbrain ≤ 2. Nghiên cứu cũng cho lợi ích của phương pháp lấy huyết khối với tỷ lệ mRS 0-3 là 46.6% ở nhóm can thiệp lấy huyết khối và 24.3% ở nhóm điều trị nội khoa (p = 0.001). Cả ba thử nghiệm ở Trung Quốc đều có tỷ lệ tiêu huyết khối tĩnh mạch thấp hơn nhiều so với trong nghiên cứu BASICS. Mặc dù có kết quả từ 4 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có rất ít dữ liệu đối với bệnh nhân trên 80 tuổi, những người có NIHSS <6.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch **phải được điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch** trước dù đang được cân nhắc can thiệp nội mạch.	I	A
Cần xem xét **can thiệp nội mạch lấy huyết khối bằng dụng cụ dạng stent** ở các bệnh nhân có các tiêu chuẩn sau: - Đột quỵ thiếu máu não do tắc động mạch cảnh trong, hoặc đoạn gần (M1) động mạch não giữa. - Đã được điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch trong cửa sổ 4,5 giờ nếu phù hợp tiêu chuẩn. - Tuổi ≥ 18. - Điểm mRS trước đột quỵ là 0 - 1. - Điểm NIHSS ≥ 6. - Điểm ASPECTS ≥ 6. - Có thể khởi đầu can thiệp từ đường động mạch bẹn trong vòng 6 giờ từ lúc khởi phát.	I	A
Việc rút ngắn thời gian từ lúc khởi phát tới tái thông cho kết cục lâm sàng tốt hơn. Để đảm bảo hiệu quả, cần tái thông đến mức TICI 2b/3 càng sớm càng tốt và trong vòng 6 giờ kể từ lúc khởi phát.	I	C

- Đột quỵ thiếu tưới máu não cấp do tắc động mạch cảnh trong hoặc đoạn M1 động mạch não giữa. - Có sự bất tương xứng về hình ảnh học trên MRI perfusion/CT perfusion + Can thiệp nội mạch tiến hành trong cửa sổ 6 giờ - 16 giờ từ lúc khởi phát/ từ thời điểm còn ghi nhận bình thường và thỏa tiêu chuẩn theo nghiên cứu DAWN hoặc DEFUSE 3. + Can thiệp nội mạch tiến hành trong cửa sổ 6 giờ - 24 giờ từ lúc khởi phát/ từ thời điểm còn ghi nhận bình thường và thỏa tiêu chuẩn theo nghiên cứu DAWN.	 I IIa	 A B
Bệnh nhân tắc động mạch hệ tuần hoàn trước, và - Có chống chỉ định rtPA đường tĩnh mạch (liên quan thời gian hoặc không phải thời gian), và - Có thể hoàn tất can thiệp trong vòng 6 giờ kể từ khi khởi phát Khuyến cáo: có thể chọn lựa cẩn thận để tiến hành can thiệp lấy huyết khối bằng dụng cụ dạng stent nếu hoàn tất trong vòng 6 giờ kể từ khi khởi phát.	IIa	C
- Bệnh nhân < 18 tuổi, đột quỵ thiếu máu não cấp do tắc động mạch lớn và - Can thiệp nội mạch có thể khởi đầu trong vòng 6 giờ từ khi khởi phát Khuyến cáo: có thể xem xét can thiệp lấy huyết khối bằng dụng cụ dạng stent. Tuy nhiên, bằng chứng về lợi ích chưa được thiết lập ở nhóm tuổi này.	IIb	C
Bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp do tắc động mạch cảnh trong hoặc đoạn gần (M1) động mạch não giữa và - Điểm mRS trước đột quỵ >1 điểm, hoặc - ASPECTS < 6 điểm, hoặc - NIHSS < 6 điểm Và có thể khởi đầu can thiệp trong vòng 6 giờ từ lúc khởi phát. Khuyến cáo: Có thể xem xét can thiệp lấy huyết khối	IIb	C
Đối với bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp do tắc các động mạch lớn ở tuần hoàn trước (động mạch não giữa, động mạch cảnh trong) trong vòng 24 giờ, can thiệp nội mạch có thể có lợi ở những bệnh nhân có lõi nhồi máu lớn với ASPECT 3 – 5 hoặc thể tích lõi nhồi máu từ 50 – 100 mL.	I	A
Đối với bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp do tắc các động mạch lớn ở tuần hoàn trước trong vòng 24 giờ, can thiệp nội mạch không có nhiều lợi ích ở những bệnh nhân có lõi nhồi máu lớn với ASPECT < 3, đồng thời tỷ lệ xuất huyết não có triệu chứng tăng đáng kể.	I	B

Bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính ở tuần hoàn sau do tắc động mạch thân nền trong vòng 24 giờ và - NIHSS ≥ 6, và - pc-ASPECTS ≥6, và - Tuổi ≤ 80 Khuyến cáo can thiệp lấy huyết khối (kết hợp với tiêu sợi huyết tĩnh mạch nếu đủ điều kiện)	I	B
Bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính ở tuần hoàn sau do tắc động mạch thân nền trong vòng 12 giờ và - Tuổi > 80, và - NIHSS ≥ 10, và - pc-ASPECTS ≥ 8 Khuyến cáo can thiệp lấy huyết khối (kết hợp với tiêu sợi huyết tĩnh mạch nếu đủ điều kiện)	I	B
Có thể cân nhắc can thiệp lấy huyết khối ở những bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính ở tuần hoàn sau do tắc động mạch thân nền trong vòng 12 - 24 giờ ở những bệnh nhân > 80 tuổi với NIHSS ≥ 6.	IIa	C
Dụng cụ can thiệp được chỉ định ưu tiên là dụng cụ lấy huyết khối dạng stent (stent retriever). Một số dụng cụ lấy huyết khối cơ học khác ngoài dụng cụ dạng stent có thể được sử dụng trong một số trường hợp.	IIb	B
Để tối ưu hoá cơ hội có kết cục tốt, can thiệp lấy huyết khối cơ học phải đặt mục tiêu kỹ thuật là đạt tái thông mức độ TICI 2b/3 trên chụp mạch máu.	I	A
Để đạt hiệu quả tái thông TICI 2b/3, có thể kết hợp thêm tiêu sợi huyết trong động mạch, nếu có thể hoàn thành thủ thuật trong vòng 6 giờ từ lúc khởi phát.	IIb	B
Trong can thiệp nội mạch cho đột quỵ cấp, nên ưu tiên chọn lựa phương pháp vô cảm còn thức tỉnh với an thần hơn là gây mê toàn thân. Tuy nhiên, chọn lựa kỹ thuật vô cảm cuối cùng phải dựa trên bệnh cảnh từng bệnh nhân.	IIb	C

III. THUỐC BẢO VỆ TẾ BÀO THẦN KINH

Thuốc bảo vệ tế bào thần kinh được định nghĩa là thuốc có tác động trực tiếp đến nhu mô não, làm chậm tiến trình đột quỵ thiếu máu não và cứu lấy các tế bào não ở vùng tranh tối tranh sáng dù không có tác dụng tái tưới máu nhu mô não. Các nghiên cứu cho thấy thuốc bảo vệ tế bào thần kinh an toàn và có thể có lợi đối với bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp và xuất huyết não.

Cytoflavin là một phức hợp gồm succinic acid, inosine, riboflavin (vitamin B2), nicotinamide (vitamin PP) có tính bảo vệ chuyển hóa của tế bào thần kinh và sửa chữa phục hồi chức năng tế bào thần kinh. Một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm với dân số Châu Âu năm 2004 thực hiện

trên 600 bệnh nhân đột quỵ đột quỵ thiếu máu não cấp tuổi từ 45-60 tuổi đã so sánh nhóm bệnh nhân được điều trị với cytoflavin trong vòng 21 ngày cùng với các điều trị theo phác đồ chuẩn, so với nhóm bệnh nhân chỉ được điều trị theo phác đồ chuẩn. Bệnh nhân được theo dõi đến thời điểm 3 tháng sau khi khởi phát đột quỵ. Nhóm Cytoflavin có điểm NIHSS trung bình là 8.06 thấp hơn so với 8.85 của nhóm giả dược ($p < 0.05$). Nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ tử vong tại thời điểm 21 ngày ở nhóm Cytoflavin thấp hơn so với nhóm placebo 1.92 lần (7.6% so với 14.6%); và tỷ lệ tử vong tại thời điểm 3 tháng ở nhóm Cytoflavin thấp hơn so với nhóm chứng 1.4 lần (1.8% so với 2.6%). Một nghiên cứu đa trung tâm khác đăng trên tạp chí Can. J. Physiol. Pharmacol. của Canada năm 2021 thực hiện trên 151 bệnh nhân xuất huyết não nhập viện trong vòng 72 giờ sau khi khởi phát triệu chứng, 48% số BN được điều trị với cytoflavin trong vòng 24 giờ đầu sau nhập viện và điều trị liên tục cho đến ngày thứ 10, bên cạnh các điều trị khác theo phác đồ chuẩn. Kết quả cho thấy sau 20 ngày nhóm được điều trị với cytoflavin có điểm NIHSS giảm nhiều hơn 1,6 lần so với nhóm chứng ($p < 0.05$); và làm giảm được tỷ lệ tử vong 1,3 lần (31,9% ở nhóm cytoflavin so với 41.8% ở nhóm chứng, $p < 0.05$).

Cerebrolysin đã cho thấy tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh trong các thử nghiệm tiền lâm sàng và các thử nghiệm lâm sàng nhỏ trên các bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp. Trên cơ sở đó, nghiên cứu CASTA (Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia), một nghiên cứu lâm sàng pha IV, ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng, cỡ mẫu lớn được tiến hành trên 1,070 bệnh nhân châu Á bị đột quỵ thiếu máu não cấp khởi phát trong vòng 12 giờ sau đột quỵ. Các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên vào hai nhóm: điều trị với Cerebrolysin 30mg và với giả dược (nước muối sinh lý). Tiêu chí chính của nghiên cứu là hiệu quả của Cerebrolysin được đánh giá theo thang điểm NIHSS, thang điểm Barthel và thang điểm mRS; ngoài ra, tính an toàn, sự dung nạp của thuốc đánh giá dựa vào các tác dụng ngoại ý. Kết quả trung tính của nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về tiêu chí chính giữa hai phân nhóm. Tuy nhiên kết quả từ các phân tích dưới nhóm cho thấy thang điểm NIHSS và thang điểm mRS ở các bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não vừa và nặng (NIHSS >12) được điều trị bằng Cerebrolysin có kết quả khả quan hơn so với nhóm chứng. Trong phân nhóm này tỷ lệ tử vong tại thời điểm 90 ngày sau nghiên cứu cũng thấp hơn so với nhóm chứng (10.5% so với 20.2%). Tiếp theo, nghiên cứu CARS, một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng khác cũng được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả của Cerebrolysin đối với phục hồi vận động chi trên của bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp trong vòng 24-72 giờ sau khởi phát triệu chứng dựa vào thang điểm ARAT (Action Research Arm Test). Kết quả nghiên cứu cho thấy chức năng vận động của chi trên cải thiện đáng kể ở nhóm được điều trị với Cerebrolysin ($P<0.001$). Tương tự đối với phân nhóm bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp NIHSS >12, Cerebrolysin cũng cho thấy kết cục tốt hơn tại thời điểm 90 ngày sau đột quỵ (NIHSS giảm 3 điểm so với nhóm chứng). Ngoài ra, điều trị với Cerebrolysin được cho là an toàn và dung nạp tốt. Cần ghi nhận thêm, cả hai nhóm trong nghiên cứu CARS đều được can thiệp với việc kết hợp phục hồi chức năng chủ động. Việc hỗ trợ phục hồi chức năng sớm có thể đóng vai trò cải thiện chức năng vận động đáng kể khi đánh giá kết cục của bệnh nhân đột quỵ tại thời điểm 90 ngày.

Vinpocetine là một thuốc bảo vệ thần kinh có hiệu quả trong đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính trong một số thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng. Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở, đa trung tâm, có đối chứng trên 610 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp nhằm đánh giá hiệu quả và an toàn của vinpocetin đường tĩnh mạch trong đột quỵ thiếu máu não cấp tính. Kết quả cho thấy điểm số MMSE ($p=0.008$), NIHSS ($p<0.001$) và BI ($p=0.004$) cao hơn đáng kể ở nhóm sử dụng vinpocetin 90 ngày sau khi điều trị, cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa về chức năng nhận thức, chức năng thần kinh, và chất lượng sống (QOL) ở nhóm sử dụng vinpocetin so với nhóm chứng.

Những tác dụng này của vinpocetin được duy trì theo thời gian (p<0.001) tại thời điểm 7, 14 và 90 ngày sau khi điều trị. Doppler xuyên sọ (TCD) cho thấy lưu lượng máu não tăng đáng kể khi sử dụng vinpocetin so với nhóm chứng. Không có sự khác biệt đáng kể nào về độ an toàn được ghi nhận giữa hai nhóm. Năm 2022, phân tích gộp được thực hiện bởi Panda và cộng sự, với mục đích đánh giá sự hiệu quả và an toàn của Vipocetine trong đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính. Nghiên cứu bao gồm 4 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược, ngẫu nhiên mù đôi/nhãn mở, với số lượng 601 bệnh nhân sử dụng Vinpocetine và 236 bệnh nhân sử dụng giả dược. Số bệnh nhân tử vong hoặc tàn tật thấp hơn ở nhóm dùng vinpocetine so với nhóm giả dược ở cả 1 và 3 tháng (p lần lượt là 0.04 và 0.02). Mức độ khuyết tật của bệnh nhân sau 1 tháng và 3 tháng ở nhóm vinpocetine cũng thấp hơn so với nhóm giả dược (p=0.001 và 0,04, tương ứng). Thay đổi trong điểm kiểm tra trạng thái tinh thần so với ban đầu cũng tốt hơn ở nhóm vinpocetine so với nhóm giả dược (p=0.04). Vinpocetine cho thấy sự an toàn với chỉ 3/660 (0,5%) có biến cố bất lợi cấp cứu trong điều trị, nhưng một vài trường hợp không liên quan tới vinpocetine.

Citicoline là một phospholipid có tác dụng ổn định màng tế bào, đã được nghiên cứu qua nhiều thử nghiệm lâm sàng với hơn 11,000 bệnh nhân có các rối loạn thần kinh khác nhau bao gồm đột quỵ thiếu máu não cấp. Nghiên cứu ICTUS (The International Citicoline Trial on Acute Stroke), một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm được tiến hành ở các trung tâm đột quỵ châu Âu gồm 2,298 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp mức độ vừa hoặc nặng (NIHSS >7), trong vòng 24 giờ sau khởi phát triệu chứng được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm điều trị với Citicoline và nhóm chứng. Tiêu chí chính của nghiên cứu dựa vào test đánh giá gộp bao gồm thang điểm NIHSS (0-1), chỉ số Barthel (95-100), thang điểm mRS (0-1) tại thời điểm 90 ngày sau đột quỵ. Nghiên cứu không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa về khả năng hồi phục giữa hai nhóm (P=0.364). Tuy nhiên, các phân tích dưới nhóm cho thấy Citicoline khá an toàn, có thể có lợi ở những bệnh nhân đột quỵ cấp và có lợi nhất đối với đột quỵ vừa (NIHSS <14), bệnh nhân lớn hơn 70 tuổi, và bệnh nhân không được điều trị bằng rtPA.

Choline alphoscerate tăng cường quá trình tổng hợp acetylcholine và phospholipids của màng nơron thần kinh; phòng ngừa các biến đổi thần kinh, nâng cao khả năng nhận biết và trí nhớ, phục hồi chức năng thần kinh do các tổn thương não có liên quan đột quỵ. Một nghiên cứu mở, đa trung tâm của tác giả Barbagallo và cộng sự đánh giá hiệu quả và tính an toàn của choline alfoscerate trên điều trị triệu chứng tâm thần kinh qua thang điểm Mathew trên 2,044 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp trong vòng 10 ngày trước đó. Kết quả cho thấy sau 4 tuần điều trị với choline alfoscerate, tỷ lệ cao bệnh nhân cải thiện có ý nghĩa thống kê trình trạng bệnh từ nặng (điểm Mathew =< 65) sang nhẹ (điểm Mathew > 65) và có sự dung nạp tốt với tỷ lệ tác dụng phụ thấp, ở mức độ nhẹ. Trong một phân tích tổng hợp của tác giả Getu Gamo Sarago, choline alphoscerate có hiệu quả trong việc cải thiện chức năng thần kinh, phục hồi chức năng và mang lại kết quả tích cực về các hoạt động sống hàng ngày ở bệnh nhân sau cơn đột quỵ cấp tính.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Các thuốc bảo vệ tế bào thần kinh đối với bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp được đánh giá là an toàn và dung nạp tốt.	IIa	B
Các thuốc bảo vệ thần kinh có thể có lợi cho bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp, đặc biệt đối với các bệnh nhân đột quỵ mức độ vừa và nặng.	IIb	B

IV. THIẾT LẬP TRUNG TÂM ĐỘT QUỴ VÀ CHƯƠNG TRÌNH CẢI TIẾN CHẤT LƯỢNG CHĂM SÓC ĐỘT QUỴ

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Bệnh nhân cần được vận chuyển nhanh chóng tới đơn vị đột quỵ gần nhất.	I	A
Cần phát triển hệ thống chăm sóc đột quỵ khu vực, nên bao gồm a.Các cơ sở y tế cung cấp chăm sóc cấp cứu đột quỵ ban đầu bao gồm việc sử dụng tiêu sợi huyết tĩnh mạch, gồm các đơn vị đột quỵ, các trung tâm đột quỵ, và các cơ sở khác. b.Các trung tâm đột quỵ hoàn chỉnh có thể điều trị can thiệp nội mạch và chăm sóc toàn diện, nơi có thể tiếp nhận nhanh các bệnh nhân chuyển đến khi cần.	I	A

1. Đơn vị chăm sóc đột quỵ chuyên biệt

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Cần thực hiện chế độ chăm sóc đột quỵ chuyên biệt và toàn diện trong đơn vị đột quỵ, bao gồm phục hồi chức năng.	I	A
Các bệnh nhân nghi ngờ viêm phổi hoặc nhiễm trùng tiểu cần phải được điều trị kháng sinh thích hợp.	I	A
Cần điều trị kháng đông tiêm dưới da cho các bệnh nhân không dịch chuyển được để dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu.	I	A
Cần sử dụng phiếu chỉ định chăm sóc chuẩn hoá để cải thiện điều trị chung.	I	B
Sàng lọc nuốt cần được hoàn tất càng sớm càng tốt, nhưng không được làm trì hoãn quyết định tái thông cấp.	I	A
Lý tưởng nhất là sàng lọc nuốt được thực hiện trong vòng 24 giờ kể từ lúc tới bệnh viện.	I	B
Cần đánh giá nuốt trước khi cho bệnh nhân ăn, uống, hoặc uống thuốc.	I	B
Các bệnh nhân không ăn uống được bằng đường miệng cần được đặt sonde mũi-dạ dày, mũi-tá tràng, hoặc mở dạ dày ra da qua nội soi (PEG) để duy trì dịch và dinh dưỡng đồng thời với nỗ lực phục hồi chứng năng nuốt.	I	B
Cần cho dịch chuyển sớm với các bệnh nhân không quá nặng, kết hợp các biện pháp khác để phòng ngừa các biến chứng cấp.	I	C
Cần điều trị các bệnh kèm theo.	I	C
Cần khởi động sớm các can thiệp phòng ngừa tái phát đột quỵ.	I	C

Khi cân nhắc giữa sonde mũi-dạ dày và PEG cho các bệnh nhân không ăn uống được, nên chọn sonde mũi dạ dày, trì hoãn PEG cho đến sau 2-3 tuần tính từ lúc khởi phát.	IIa	B
Có thể dùng thiết bị ép khí ngắt quãng cho những người không thể dùng kháng đông phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu.	IIa	B
Đặt sonde tiểu thường quy không được khuyến cáo do gắn với nguy cơ nhiễm trùng tiểu liên quan catheter.	III	C
Đặt sonde tiểu thường quy không được khuyến cáo do gắn với nguy cơ nhiễm trùng tiểu liên quan catheter	III	C

2. Điều trị biến chứng thần kinh cấp

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Các bệnh nhân có nhồi máu não lớn có nguy cơ cao bị biến chứng phù não và tăng áp lực nội sọ. Cần theo dõi dấu chứng thần kinh diễn tiến nặng trong những ngày đầu tiên và áp dụng những biện pháp làm giảm nguy cơ phù não.	I	A
Phẫu thuật giải ép và lấy máu tụ cho phù não ác tính bán cầu đại não là phương pháp hiệu quả và cứu mạng.	I	A
Khuyến cáo áp dụng cho các bệnh nhân ≤ 60 tuổi.	I	B
Cơn động kinh tái phát sớm sau đột quỵ cần được xử trí tương tự như động kinh triệu chứng cấp khác, thuốc chống động kinh được lựa chọn dựa trên các đặc tính cụ thể của bệnh nhân.	I	B
Dẫn lưu não thất hữu ích ở những bệnh nhân có đầu nước cấp thứ phát sau đột quỵ.	I	C
Các điều trị nội khoa tích cực được khuyến cáo cho các bệnh nhân nhồi máu não ác tính diễn tiến nặng lên, sự hữu ích của các biện pháp này chưa được xác lập.	I	C
Corticosteroid không được khuyến cáo sử dụng điều trị phù não và tăng áp lực nội sọ do đột quỵ thiếu máu não, do thiếu bằng chứng về tính hiệu quả và tiềm năng tăng nguy cơ nhiễm trùng.	III	A
Không khuyến cáo sử dụng thuốc chống co giật dự phòng (khi chưa có co giật).	III	C

NỘI DUNG KHUYẾN CÁO

I. Tổ chức phục hồi chức năng đột quỵ

1. Đánh giá ban đầu phục hồi chức năng sau đột quỵ
2. Phục hồi chức năng sau đột quỵ cho bệnh nhân nội trú
3. Phục hồi chức năng sau đột quỵ trong cộng đồng

II. Phòng ngừa và điều trị một số biến chứng của đột quỵ

1. Phòng ngừa loét tì đè
2. Phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch sâu
3. Rối loạn cơ vòng

III. Phục hồi chức năng chi trên

1. Trị liệu chi trên sau đột quỵ
2. Tầm vận động và co cứng cơ chi trên.
3. Điều trị đau vai.

IV. Phục hồi chức năng chi dưới

1. Di chuyển, thăng bằng và thay đổi tư thế.
2. Co cứng cơ chi dưới sau đột quỵ.
3. Phòng ngừa và kiểm soát vấn đề té ngã.

V. Các thuốc bảo vệ - dinh dưỡng thần kinh

VI. Kiểm soát rối loạn nuốt và suy dinh dưỡng

1. Đánh giá và kiểm soát rối loạn nuốt.
2. Đánh giá và kiểm soát suy dinh dưỡng.

VII. Suy giảm nhận thức sau đột quỵ

VIII. Phục hồi chức năng ngôn ngữ và giao tiếp

I. TỔ CHỨC PHỤC HỒI CHỨC NĂNG ĐỘT QUỴ

1. ĐÁNH GIÁ BAN ĐẦU PHỤC HỒI CHỨC NĂNG SAU ĐỘT QUỴ

Chăm sóc toàn diện đột quỵ trong những ngày đầu và tuần đầu sau đột quỵ cấp tính có ảnh hưởng tích cực lên kết cục. Cần đánh giá toàn diện về hoạt động chức năng và nhận thức để lập một kế hoạch PHCN cho từng bệnh nhân. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân PHCN đột quỵ được trình bày trong bảng 1.

PHCN được thực hiện bởi một đội liên chuyên khoa có kinh nghiệm (bao gồm bác sĩ, điều dưỡng PHCN, chuyên viên vật lý trị liệu, chuyên viên trị liệu ngôn ngữ-lời nói, chuyên viên trị liệu nghề nghiệp ...). Bác sĩ có vai trò hàng đầu trong quản lý và điều phối việc chăm sóc dài hạn bệnh nhân sau đột quỵ bao gồm khuyến cáo chương trình phục hồi chức năng cho từng bệnh nhân[1,2].

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Tất cả bệnh nhân bị đột quỵ cấp cần được đánh giá để xác định độ nặng của đột quỵ và nhu cầu PHCN sớm.		
Tất cả ***bệnh nhân đột quỵ cấp nhập viện*** cần được đánh giá ban đầu càng sớm càng tốt bởi các chuyên viên PHCN.	I	A
a. Đội PHCN nên bao gồm bác sĩ lý liệu pháp, chuyên viên PHCN đột quỵ, chuyên viên trị liệu nghề nghiệp, chuyên viên trị liệu vận động, chuyên viên trị liệu ngôn ngữ-lời nói, điều dưỡng, chuyên gia dinh dưỡng...	I	A
Sử dụng các công cụ đánh giá tiêu chuẩn được công nhận như Modified Rankin Scale (mRS), Barthel Index of Activities of Daily Living (BI), NIHSS, FMA ... [3]	IIa	B

Bảng 1: Tiêu chuẩn chọn bệnh PHCN đột quỵ

Tiêu chuẩn chọn bệnh chung.
Tất cả bệnh nhân đột quỵ cấp hoặc gần đây cần điều trị để cải thiện chức năng.
Bệnh nhân ổn định về y tế.
Bệnh nhân có thể tham gia chương trình PHCN.
Bệnh nhân có thể cải thiện chức năng nếu được điều trị PHCN.
Không hoặc chưa tiến hành điều trị PHCN cho bệnh nhân: • Suy giảm nhận thức nặng làm bệnh nhân không thể học và tham gia điều trị; • Bất thường hành vi gây nguy hiểm cho bản thân và người khác (kích động ...); • Bệnh giai đoạn cuối với thời gian sống còn ngắn; • Không hợp tác.

2. PHỤC HỒI CHỨC NĂNG ĐỘT QUỴ CHO BỆNH NHÂN NỘI TRÚ

Bệnh nhân được phục hồi chức năng tại bệnh phòng điều trị, tại khoa phục hồi chức năng trong bệnh viện. Sau khi được ra viện, phục hồi chức năng được tiến hành tại các đơn vị phục hồi chức năng ngoại trú, các cơ sở điều dưỡng, tại nhà[1].

Thời điểm bắt đầu PHCN, cường độ và môi trường PHCN là yếu tố tiên đoán có ý nghĩa kết cục của bệnh nhân sau đột quỵ. Nghiên cứu AVERT trên 2014 người trưởng thành so sánh hiệu quả của phác đồ vận động cường độ cao kết hợp rời giường sớm trong vòng 24 giờ sau khởi phát đột quỵ với chăm sóc thường quy trên mRS tại thời điểm 3 tháng sau đột quỵ. Tỷ lệ kết cục chức năng tốt (mRS 0 – 2) thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm vận động rất sớm (46% so với 50%; OR hiệu chỉnh = 0,73, KTC 95% 0,59 – 0,90, p = 0,004)[4]. Vật lý trị liệu và phục hồi chức năng nên được thực hiện sớm, thường 24 – 48 giờ sau đột quỵ khi tình trạng bệnh nhân ổn định[1].

Một khi tình trạng bệnh nhân ổn định, cường độ và thời gian trị liệu có liên quan cải thiện kết cục chức năng[5,6]. Wang và cộng sự (2013) hồi cứu 360 bệnh nhân PHCN nội trú nhận thấy trị liệu phối hợp gồm vật lý trị liệu, trị liệu nghề nghiệp và ngôn ngữ lời nói ≥ 3 giờ mỗi ngày và 5 ngày mỗi tuần cải thiện kết cục chức năng tốt hơn so với trị liệu < 3 giờ mỗi ngày . Trị liệu đa yếu tố bao gồm các bài tập tác vụ chức năng kết hợp với các can thiệp hỗ trợ bởi công nghệ cho thấy có hiệu quả nhất cho phục hồi vận động[8]

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Tất cả bệnh nhân bị đột quỵ nên được *điều trị PHCN càng sớm càng tốt.*	I	A
Không khuyến cáo vận động cường độ cao trong giai đoạn rất sớm (trong vòng 24 giờ đầu) trừ khi điều kiện lâm sàng cho phép.	III	A
Cường độ, thời gian trị liệu thích hợp để đạt sự hồi phục tốt nhất mà bệnh nhân dung nạp được	I	B

3. PHỤC HỒI CHỨC NĂNG SAU ĐỘT QUỴ TRONG CỘNG ĐỒNG

Các hình thức điều trị PHCN tùy thuộc vào các chương trình PHCN sẵn có tại từng cộng đồng. Phân tích gộp The Outpatient Service Trialists (2002) cho thấy "PHCN ngoại trú chuyên biệt" làm giảm tỷ lệ kết cục xấu (OR = 0,72, KTC 95% 0,57 - 0,92; p = 0.009) và làm cải thiện hoạt động sống hàng ngày (SMD = 0,14, KTC 95% 0,02–0,25; p = 0.02) so với chăm sóc thông thường (không có các điều trị bổ sung). Mỗi 100 bệnh nhân đột quỵ có di chứng được điều trị PHCN thì có 7 bệnh nhân (KTC 95% 2 – 11) không phải chịu kết cục xấu, so với 37,5% có kết cục xấu nếu không điều trị . PHCN trong cộng đồng cho thấy hiệu quả tương đương PHCN trong bệnh viện, giảm chi phí và tăng sự hài lòng của người chăm sóc[10].

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Bệnh nhân đột quỵ cấp khi xuất viện nên tiếp tục được điều trị PHCN tại các đơn vị PHCN ngoại trú, các cơ sở điều dưỡng, hoặc tại nhà nếu có chỉ định.	I	A

II. PHÒNG NGỪA VÀ ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ BIẾN CHỨNG CỦA ĐỘT QUỴ

1. PHÒNG NGỪA LOÉT TÌ ĐÈ

Yếu liệt, rối loạn cảm giác, rối loạn ý thức làm tăng nguy cơ cứng khớp và loét. Loét tì đè còn do suy giảm tuần hoàn ngoại biên, tuổi cao, bí tiểu tiện. Cơ sở cho các khuyến cáo[11,12].

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Đánh giá nguy cơ loét tì đè bằng thang điểm Braden scale[13].	I	C
Các biện pháp phòng ngừa gồm giảm ma sát da, giảm áp lực trên da, tránh ẩm ướt, đảm bảo đủ dinh dưỡng và đủ nước. Các biện pháp chuyên biệt hơn gồm xoay trở thường xuyên ít nhất mỗi 2 giờ, vệ sinh thân thể tốt, nằm nệm thích hợp, xe lăn thích hợp.	I	C

2. PHÒNG NGỪA HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH SÂU

Tất cả bệnh nhân đột quỵ nên được đánh giá nguy cơ huyết khối tĩnh mạch (HKTM). Bệnh nhân có nguy cơ cao là những người không thể vận động một hoặc cả hai chi dưới; không thể tự đi lại; có tiền sử bị HKTM; mất nước; và có bệnh đi kèm như ung thư. Bằng chứng cho các khuyến cáo[14,15,16,17]

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Bệnh nhân có nguy cơ thuyên tắc HKTM cao nên được bắt đầu điều trị phòng ngừa ngay lập tức nếu không có chống chỉ định, bằng ***thiết bị ép khí ngắt quãng*** cao đến đùi hoặc thuốc kháng đông.	I	A
Nên dùng ***Heparin trọng lượng phân tử thấp*** cho các bệnh nhân bị đột quỵ TMNCB cấp có nguy cơ thuyên tắc HKTM cao; *heparin không phân đoạn* nếu bệnh nhân bị suy thận.	I	A
Nếu chọn dùng ***thiết bị ép khí ngắt quãng thì nên dùng càng sớm càng tốt*** trong vòng 24 giờ đầu sau khi nhập viện.	IIb	B
Không khuyến cáo chỉ đơn thuần dùng vớ thun ép chống thuyên tắc.	III	A
Bệnh nhân xuất huyết não có nguy cơ thuyên tắc HKTM cao có thể được điều trị sau 48 giờ sau khởi phát đột quỵ, sau khi đánh giá nguy cơ và theo dõi hình ảnh học sọ não cho thấy khối máu tụ ổn định.	IIb	C

3. RỐI LOẠN CƠ VÒNG [18,19,20,21,22]

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Nên tránh đặt thông tiểu do nguy cơ nhiễm trùng đường tiểu.	I	A
Nếu đặt thông tiểu thì nên rút càng sớm càng tốt.	I	A
Tập bàng quang ở bệnh nhân tiểu không tự chủ: định giờ và nhắc nhở bệnh nhân đi vệ sinh, tập cơ đáy chậu.	IIa	B

Nên *thông tiểu ngắt quãng* dựa trên thể tích nước tiểu tồn lưu.	I	B
Tập đường ruột ở bệnh nhân bị táo bón kéo dài hoặc đi tiêu không kiểm soát.	IIa	B

III. PHỤC HỒI CHỨC NĂNG CHI TRÊN

Sau đột quỵ, chức năng của tay và bàn tay thường giảm sau đột quỵ làm hạn chế hoạt động sống hàng ngày. Nhiều kỹ thuật trị liệu mang lại hiệu quả đáng kể trong cải thiện chức năng chi trên [23,24,25].

Bước đầu tiên là thúc đẩy bệnh nhân tham gia vào các bài tập vận động thụ động và chủ động để tăng cơ lực chi bị liệt.

Kế tiếp là thực hiện các bài tập tác vụ (task) các hoạt động cơ bản hàng ngày để giúp bệnh nhân tự lập. Tác vụ (task) là một bài tập chức năng cụ thể, ví dụ như đứng lên – ngồi xuống, tác vụ thăng bằng đứng và với lấy vòng vào móc, cầm muỗng, múc hột rồi đưa lên miệng, bỏ bi từ bịch này sang bịch kia ... Tập tác vụ dựa trên cơ sở rằng việc tập luyện một hoạt động chức năng giúp việc thực hiện hoạt động chức năng đó ngày càng tốt hơn nhờ học và học lại cùng một kỹ năng vận động [26,27]. Một phân tích gộp cho thấy các bài tập vận động bao gồm tập tầm vận động có thể làm giảm phù tay[28]. Một phân tích gộp cho thấy một chương trình trị liệu bao gồm tập tăng sức cơ (strengthening exercise) hoặc tập kháng lực (resistance exercise) giúp cải thiện chức năng vận động trong giai đoạn đột quỵ cấp và mạn[29].

Trị liệu vận động bắt buộc bên liệt dựa trên cơ sở việc hạn chế sử dụng chi bên lành và tăng sử dụng chi bên bệnh sẽ giúp cải thiện hoạt động chức năng của chi bên bệnh[30,31,32]. Phác đồ gồm ≥ 2 giờ tập chủ động mỗi ngày trong 2 tuần kết hợp hạn chế dùng chi lành ≥ 6 giờ mỗi ngày. Kích thích điện thần kinh-cơ (neuromuscular electrical stimulation, NMES) là dùng kích thích điện để hoạt hóa các cơ thông qua kích thích lên các dây thần kinh ngoại biên còn nguyên vẹn. Kích thích điện chức năng (Functional Electrical Stimulation, FES) là sử dụng kích thích điện thần kinh-cơ để thúc đẩy các hoạt động chức năng[33,34,35]. Trị liệu gương (mirror therapy) sử dụng hình ảnh thị giác để tạo ra các kích thích thị giác lên vỏ não vận động bên tổn thương từ sự quan sát cử động của chi lành mà qua gương được xem như là từ chi bên bệnh[36,37]. Các trị liệu kích thích cảm giác (kích thích điện thần kinh qua da (TENS), châm cứu ...) hổ trợ các bài tập PHCN chi trên có bằng chứng chưa thống nhất[38,39,40,41]. Hoạt hóa thần kinh X bằng dòng điện qua điện cực ngoài da hoặc cấy bên trong có hiệu quả bảo vệ thần kinh trên mô hình động vật thông qua điều hòa con đường kháng viêm cholinergic, ức chế phòng thích các cytokine tiền viêm. Kích thích thần kinh X kết hợp vật lý trị liệu là một can thiệp an toàn và giúp cải thiện chức năng vận động chi trên[42].

2 loại kỹ thuật kích thích não bằng xung điện từ thường dùng trong PHCN là kích thích từ trường xuyên sọ lặp lại (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) và kích thích điện trực tiếp xuyên sọ (transcranial direct current stimulation, tDCS). Kích thích từ trường xuyên sọ lặp lại hoạt hóa hoặc ức chế những vùng mục tiêu trên não tùy theo thông số kích thích, giúp điều hòa hoạt động của tế bào thần kinh, tuy nhiên bằng chứng về hiệu quả cải thiện vận động bàn và cánh tay, hoạt động cầm, nắm đồ vật còn chưa thống nhất nên chưa được khuyến cáo áp dụng thường quy mà chỉ trong phạm vi các nghiên cứu[43,44,45].

1. TRỊ LIỆU CHI TRÊN SAU ĐỘT QUỴ

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Các nguyên tắc chung		
Cần thiết phải tập luyện sử dụng chi bị ảnh hưởng bằng những ***bài tập tác vụ chuyên biệt*** (ví dụ gấp, cài nút, rót, cầm muỗng, múc ăn, nâng ...).	I	A
Lựa chọn các trị liệu chuyên biệt: tùy thuộc vào độ nặng của khiếm khuyết.		
Nên dùng ***trị liệu vận động bắt buộc bên liệt*** *(constraint-induced movement therapy)* cho các bệnh nhân có cử động duỗi cổ tay chủ động ≥ 20 độ và duỗi ngón chủ động ≥ 10 độ, khiếm khuyết cảm giác và nhận thức tối thiểu.	IIa	A
Nên **tập tầm vận động** (thụ động và chủ động có hỗ trợ), với tư thế chi trên thích hợp và an toàn trong phạm vi thị trường của bệnh nhân.	IIa	C
Nên dùng ***kích thích điện thần kinh-cơ*** (NMES) cho các nhóm cơ liên quan đến tác vụ khi sức cơ ≤ 2/5 hoặc cho người bị bán trật khớp vai.	IIa	A
Nên dùng ***kích thích điện chức năng*** (FES) đối với các cơ cổ tay và cẳng tay để cải thiện khiếm khuyết vận động và hoạt động chức năng.	IIa	A
Gương trị liệu (mirror therapy) hỗ trợ trị liệu vận động cho một số bệnh nhân nhất định giúp cải thiện chức năng vận động chi trên và hoạt động sống hàng ngày.	IIa	B
Nên xem xét ***tập tăng sức cơ*** cho những người có chức năng chi trên kém đến trung bình trong giai đoạn hồi phục bán cấp và mạn tính.	IIa	B
Có thể xem xét ***trị liệu kéo dãn*** trước khi tập các bài tập tác vụ.	IIa	B
Có thể xem xét trị liệu hỗ trợ bởi robot, thực tế ảo kết hợp với các trị liệu thường quy.	IIb	B
Trị liệu kích thích cảm giác (kích thích điện thần kinh qua da (TENS), châm cứu) có thể là trị liệu hỗ trợ trong cải thiện vận động chức năng chi trên dù bằng chứng chưa thống nhất	IIb	B
Bệnh nhân yếu cơ nhẹ - trung bình có thể xem xét ***kích thích điện thần kinh X qua da*** hỗ trợ cho các trị liệu thường quy.	IIb	B

2. TẦM VẬN ĐỘNG VÀ CO CỨNG CƠ CHI TRÊN

Co cứng cơ (spasticity) gây giảm biên độ vận động khớp, cứng khớp, co rút, hạn chế các hoạt động như vệ sinh cá nhân, mặc quần áo, gây đau; làm tăng gánh nặng cho người chăm sóc và giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Tỷ lệ co cứng cơ sau đột quỵ

là 25% - 43% sau năm đầu. Sử dụng nẹp tay khi nghỉ, tập tầm vận động, kéo dãn nhằm phòng ngừa và cải thiện co rút chưa có bằng chứng rõ ràng[46]. Kích thích điện thần kinh-cơ (NMES) kết hợp với vật lý trị liệu cải thiện tình trạng co cứng cơ nhưng chưa đủ bằng chứng cho thấy cải thiện dáng đi và chức năng bàn tay[47,48]. Tiêm botulinum toxin làm giảm co cứng cơ chi trên sau đột quỵ đánh giá bằng thang điểm Ashworth và được khuyến cáo là một biện pháp điều trị tích cực co cứng cơ sau đột quỵ[49,50]. Botulinum toxin không cải thiện hoạt động chức năng của chi nhưng có thể cải thiện tư thế chủ động hay thụ động của chi tạo điều kiện dễ dàng hơn cho hoạt động mặc quần áo và vệ sinh cá nhân.

Thuốc dãn cơ uống, gồm baclofen, tizanidine, tolperison có hiệu quả giảm co cứng cơ toàn thể, nhưng tác dụng bất lợi thường gặp là buồn ngủ và mệt mỏi[51,52]. Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi so sánh tolperison liều 300 – 900mg/ngày trong 12 tuần đối chứng giả dược trên 120 bệnh nhân co cứng cơ sau đột quỵ cho thấy tolperisone làm giảm điểm Ashworth trung bình $1,03 \pm 0,71$ so với giả dược $0,47 \pm 0,54$ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), tỷ lệ giảm ít nhất 1 điểm Ashworth ở nhóm dùng tolperisone cao hơn so với nhóm dùng giả dược (78,3% so với 45%, $p < 0,001$), hiệu quả trên chức năng và đánh giá chung cũng tốt hơn, tác dụng phụ ít hơn nhóm giả dược và hầu hết nhẹ - trung bình[53]. Một nghiên cứu so sánh tolperisone với baclofen về hiệu quả và tính an toàn trên 150 bệnh nhân. Cả hai nhóm đều có cải thiện về trương lực cơ (điểm Ashworth hiệu chỉnh), sức cơ và chức năng (điểm Barthel Index) vào tuần thứ 6. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về cải thiện trương lực cơ, nhưng nhóm dùng tolperisone cải thiện chức năng nhiều hơn và ít tác dụng phụ, dễ dung nạp hơn nhóm dùng baclofen[54].

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Tiêm botulinum toxin vào các cơ chi trên để làm giảm co cứng cơ, cải thiện biên độ vận động, tạo thuận lợi cho các hoạt động mặc quần áo, vệ sinh cá nhân, và giảm đau.	I	A
Nên dùng ***thuốc uống*** để điều trị co cứng cơ toàn thể: a. Tizanidine, Baclofen, Tolperisone. b. Tránh dùng Benzodiazepine do tác dụng phụ gây ngủ.	IIa	B
Không nên dùng ***kích thích điện thần kinh-cơ*** đơn thuần mà cần kết hợp với trị liệu PHCN chuẩn	IIb	B
Có thể phòng ngừa và điều trị co cứng và co rút bằng ***tư thế chống co cứng, tập tầm vận động khớp, và/hoặc kéo dãn***.	IIb	C
Không khuyến cáo sử dụng nẹp một cách thường quy để phòng ngừa co cứng cơ cổ tay và ngón tay.	III	B

3. ĐIỀU TRỊ ĐAU VAI DO LIỆT NỬA NGƯỜI VÀ HỘI CHỨNG ĐAU VÙNG PHỨC HỢP (complex regional pain syndrome, CRPS)

Tỷ lệ đau vai sau đột quỵ có thể lên đến 29% bệnh nhân đột quỵ có liệt ½ người trong năm đầu. Nguyên nhân có thể do liệt nửa người gây đau, tổn thương khớp và mô mềm thứ phát (bao gồm bán trật khớp). Đau vai có thể ngăn bệnh nhân thực hiện các bài tập PHCN, góp phần gây trầm cảm, mất ngủ và giảm chất lượng cuộc sống. Kích thích điện thần kinh cơ, kích thích điện chức năng có thể phòng ngừa và làm giảm đau vai và bán trật khớp vai khi được áp dụng trong giai đoạn đột quỵ cấp và bán cấp (liệt mềm)[55,56]. Tiêm botulinum toxin A có thể cải thiện đau vai[57]. Tiêm corticosteroid trong khớp có thể làm giảm đau vai[58,59]. Vị trí tiêm ở dưới mỏm cùng vai ở bệnh nhân đau vai do tổn thương hoặc viêm vùng dưới mỏm cùng vai (chóp xoay hoặc bao hoạt dịch mỏm cùng vai). Châm cứu kết hợp với trị liệu chuẩn an toàn và có thể cải thiện đau vai[60]. Có thể sử dụng các thuốc giảm đau thần kinh ở bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng đau do thần kinh biểu hiện bằng sự thay đổi cảm giác ở vùng vai, tăng cảm đau, loạn cảm đau[61].

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Phòng ngừa đau vai do liệt nửa người và trật khớp vai [62,63,64,65,66,67]		
Nên áp dụng ***biện pháp bảo vệ khớp*** từ giai đoạn sớm hay giai đoạn liệt mềm: a. Nâng đỡ tay và giữ tư thế thích hợp khi nghỉ. b. Nâng đỡ và bảo vệ tay khi thực hiện động tác (ví dụ, dùng xe lăn có bàn hoặc băng treo tay, băng dán cố định vai), vận động có trợ giúp (tránh kéo tay bị liệt khi giúp bệnh nhân thay đổi tư thế). c. Sau giai đoạn liệt mềm, không nên sử dụng băng treo tay (tạo tư thế gấp, hạn chế sử dụng cánh tay, ngăn đong đưa cánh tay, góp phần gây co rút, và ảnh hưởng dáng cơ thể).	IIa	C
Có thể dùng ***kích thích điện thần kinh cơ*** ở bệnh nhân liệt mềm để phòng ngừa và làm giảm bán trật khớp và đau vai.	IIb	A
Không nên tập với ròng rọc qua đầu (overhead pulleys).	III	A
Không nên gấp vai hoặc dạng vai quá 90 độ, trừ khi xương vai xoay lên trên và xương cánh tay xoay ngoài.	III	A
Đội ngũ chăm sóc sức khỏe, bệnh nhân và gia đình nên được giáo dục để xử trí đúng tay bị liệt.	I	C
Đánh giá đau vai do liệt nửa người		
Bao gồm đánh giá co cứng cơ, chỉnh hình cơ xương khớp, bán trật khớp, cảm giác vùng vai (bao gồm mức độ đau).	IIa	C
Xử trí đau vai do liệt nửa người		
Các thuốc giảm đau thông thường (acetaminophen hoặc ibuprofen).	IIa	C
Các thuốc giảm đau thần kinh ở bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng đau do thần kinh	IIa	A

Các *kỹ thuật kéo dãn* và vận động nhẹ nhàng.	IIa	B
Có thể *tiêm botulinum toxin* vào cơ dưới vai và các cơ ngực để điều trị đau do co cứng cơ sau đột quỵ.	IIb	B
Có thể *tiêm corticosteroid* ở dưới mỏm cùng vai ở bệnh nhân đau vai do tổn thương hoặc viêm vùng dưới mỏm cùng vai (chóp xoay hoặc bao hoạt dịch mỏm cùng vai).	IIb	B
Có thể sử dụng *băng dán cố định vai*	IIb	B
Lợi ích của *châm cứu* còn chưa được xác định	IIb	C
Hội chứng đau vùng phức hợp (hội chứng vai-cánh tay)[68]		
Phòng ngừa: tập tầm vận động chủ động, thụ động, hoặc chủ động có trợ giúp.	IIa	C
Chẩn đoán dựa vào lâm sàng gồm đau và đau khớp bàn-ngón và các khớp liên đốt gần bàn tay, có thể kèm phù mặt lưng các ngón, thay đổi dinh dưỡng da, tăng cảm giác đau, và hạn chế tầm vận động khớp.	IIa	C
Xạ hình xương 3 hổ trợ chẩn đoán.	IIa	C
Xử trí: corticosteroid uống, khởi đầu 30 – 50 mg/ngày trong 3 – 5 ngày, sau đó giảm liều trong 1 -2 tuần	IIa	B

IV. PHỤC HỒI CHỨC NĂNG CHI DƯỚI

1. DI CHUYỂN, THĂNG BẰNG VÀ THAY ĐỔI TƯ THẾ

Đột quỵ thường gây yếu liệt nửa người và ảnh hưởng đến khả năng giữ thăng bằng và đi lại. Các mục tiêu PHCN cơ bản là đứng vững, thay đổi tư thế, và đi lại. Bệnh nhân có thể cần một số dụng cụ hổ trợ như gậy, khung tập đi, hoặc vẫn phải dùng xe lăn. Điều trị phối hợp các phương pháp tác động lên cơ chế sinh lý thần kinh kết hợp với tập vận động có hiệu quả cải thiện sự độc lập về chức năng hơn so với không điều trị hoặc dùng giả dược (khác biệt trung bình chuẩn SMD = 0,94; KTC 95% 0,08-1,80)[69].

Các bài tập tác vụ cải thiện khả năng thay đổi tư thế và di chuyển, gồm bài tập đi trên mặt đất và có thể kết hợp với lớp trị liệu vòng đa tác vụ (circuit class therapy)[70]. Hình thức trị liệu vòng đa tác vụ (circuit class therapy) theo nhóm kết hợp các bài tập tác vụ tạo thành một vòng lặp lại là một phương pháp an toàn và hiệu quả cải thiện sự di chuyển sau đột quỵ[71]. Tập đi bộ trên máy thảm lăn (treadmill) có hay không có nâng đỡ trọng lượng cơ thể là một bài tập tác vụ chuyên biệt chi dưới giúp cải thiện tốc độ và chiều dài đi được so với không can thiệp[72,73,74]. Một phân tích gộp các nghiên cứu gồm các bệnh nhân đột quỵ trong vòng 3 tháng trước và không thể đi lại cho thấy nhóm bệnh nhân tập đi có hổ trợ cơ học (tập trên máy thảm lăn, tập với rô bô ...) cho cải thiện dáng đi tốt hơn và sớm hơn so với tập đi trên mặt đất[75]. Tập tăng sức cơ chi dưới giúp tăng tốc độ và khoảng đường đi được[76]. Các bài tập hiếu khí (aerobic exercises) hay còn gọi là tập vận động kết hợp tập hô hấp (cardio hay cardiorespiratory fitness) là các bài tập về sức bền trong đó các cơ hoạt động nhịp nhàng và phối hợp trong một thời gian dài và làm tăng nhịp tim và nhịp thở để cung cấp đủ oxy

cho quá trình trao đổi chất hiếu khí để tạo ra năng lượng. Các bài tập sử dụng trao đổi chất hiếu khí như đi bộ nhanh, chạy, đạp xe ... Các bài tập hiếu khí cải thiện chức năng cảm giác-vận động và phòng ngừa đột quỵ thứ phát[77]. Kích thích thính giác theo nhịp (rhythmic auditory stimulation) cải thiện vận tốc, số bước chân/phút, chiều dài sải chân và dáng đi cân đối[78]. Không có bằng chứng đáng tin cậy cho thấy các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin giúp cải thiện chức năng sau đột quỵ so với PHCN thường quy mà làm tăng nguy cơ gãy xương và có thể tăng nguy cơ co giật[79]. Các thử nghiệm lâm sàng lớn hơn đang tiến hành.

Bằng chứng cho thấy các bài tập tác vụ lặp lại kết hợp nẹp chỉnh hình cổ chân, kích thích điện chức năng cải thiện rối loạn thăng bằng sau đột quỵ. Các bài tập tác vụ bao gồm đi trên thảm lăn, trị liệu vòng đa tác vụ, bài tập thăng bằng thân người, ngồi xuống đứng dậy, thái cực quyền ...[80,81]. Tập hiếu khí cải thiện vận tốc và dáng đi[82,83]. Các bài tập kéo dài 20 – 40 phút, 3 – 5 ngày trong tuần và 3 – 19 tuần[84]. Chỉnh hình cổ chân-bàn chân ở một số bệnh nhân bị bàn chân rớt là biện pháp bù trừ giúp cải thiện vận động cổ chân, gối, cải thiện sự đi lại[85].

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Các nguyên tắc chung		
Bệnh nhân cần thực hiện tích cực những bài ***trị liệu tác vụ chuyên biệt*** phù hợp với độ khó tăng dần nhằm cải thiện kỹ năng thay đổi tư thế và di chuyển.	I	A
Tập dáng đi chi dưới		
Các bài ***trị liệu tác vụ chuyên biệt*** chi dưới tăng dần về cường độ và độ khó cải thiện các chức năng chi dưới như đi xa, đi nhanh và thay đổi tư thế từ ngồi sang đứng.	I	A
Kết hợp các bài tập hiếu khí (aerobic exercises - *tập vận động kết hợp tập hô hấp)* ***với các bài tập tăng sức cơ*** để cải thiện khả năng đi lại và thực hiện các tác vụ vận động khác.	IIa	A
Tập đi bộ trên máy thảm lăn (có hay không có nâng đỡ trọng lượng cơ thể) kết hợp tập đi bộ trên mặt đất làm tăng tốc độ và quãng đường đi được.	IIa	A
Xem xét cho bệnh nhân không thể di chuyển hoặc khả năng di chuyển kém *tập đi trên máy thảm lăn có nâng đỡ trọng lượng cơ thể* sớm sau đột quỵ.	IIb	A
Cần xem xét các ***bài tập tăng sức cơ*** cho những người có chức năng chi trên kém đến trung bình trong giai đoạn hồi phục bán cấp và mãn tính.	IIb	B
Chưa đủ bằng chứng cho thấy lợi ích của *châm cứu* trong việc kích thích hồi phục vận động và đi lại.	IIb	B
Kích thích điện chức năng cải thiện sức cơ và dáng đi dù có thể không bền vững	IIb	B
Kích thích thính giác theo nhịp (rhythmic auditory stimulation) cải thiện vận tốc và dáng đi.	IIa	B

Hiệu quả của *fluoxetine và các ức chế tái hấp thu serotonin khác, levodopa* trong việc tăng cường hồi phục vận động còn chưa rõ.	IIb	B
Không nên dùng thường quy các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin nhằm làm giảm tàn phế	III	B
Thăng bằng		
Cần thực hiện các ***bài tập thăng bằng*** bao gồm tập thân người/tập thăng bằng khi ngồi, tập thái cực quyền, tập với xe đạp tập, tập đi trên thảm lăn có nâng đỡ trọng lượng cơ thể, tập thăng bằng đứng với lấy đồ, tập thăng bằng khi di chuyển trọng tâm …	I	A
Tập hiếu khí *(aerobic training)*		
Nên lồng các bài tập hiếu khí thích hợp cho từng bệnh nhân vào chương trình PHCN toàn diện để tăng sức bền và giảm nguy cơ đột quỵ tái phát. Các bài tập hiếu khí kéo dài ≥ 20 phút, ≥ 3 lần trong tuần trong tối thiểu 8 tuần, nếu bệnh nhân dung nạp được thì tăng thêm 20 phút hoặc hơn sau mỗi đợt trị liệu, chưa tính đến giai đoạn khởi động và giai đoạn thư giãn.	I	A (tăng sức bền) B (giảm nguy cơ đột quỵ)
Trị liệu hỗ trợ dáng đi		
Điều trị ***chỉnh hình cổ chân-bàn chân*** ở một số bệnh nhân bị bàn chân rớt là biện pháp bù trừ giúp cải thiện vận động cổ chân, gối, cải thiện sự đi lại.	I	A
Kích thích điện thần kinh-cơ là biện pháp thay thế cho chỉnh hình cổ chân-bàn chân ở bệnh nhân bị bàn chân rớt.	IIa	A

2. CO CỨNG CƠ CHI DƯỚI SAU ĐỘT QUỴ

Có vài nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phòng ngừa hoặc điều trị co cứng cơ bằng cách huấn luyện tư thế chống co cứng, tập tầm vận động, nẹp và/hoặc kéo dãn chi dưới[86]. Việc dùng Botulinum toxin type A (BTX-A) trong điều trị co cứng cơ chi dưới chưa được nghiên cứu nhiều như ở chi trên. Tiêm Botulinum toxin A làm giảm co cứng, tăng tầm vận động và cải thiện dáng đi ở bệnh nhân co cứng cơ sau đột quỵ. Tiêm botulinum toxin vào các cơ gấp lòng và xoay trong bàn chân làm giảm đáng kể co cứng cơ chi dưới đánh giá bằng thang điểm Ashworth[87]. Botulinum toxin cũng giúp tăng vận tốc đi bộ[88,89].

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Tiêm botulinum toxin làm giảm co cứng cơ, tăng biên độ vận động, cải thiện dáng đi, giảm đau do co cứng cơ khu trú.	I	A
Có thể dùng ***thuốc uống*** Tizanidine, Baclofen, Tolperisone để điều trị co cứng cơ toàn thể.	IIa	A
Có thể *luyện tập tư thế chống co cứng cơ, tập tầm vận động và/hoặc kéo dãn* để phòng ngừa hoặc điều trị co cứng cơ.	IIb	B
Nẹp cổ chân vào ban đêm và khi đứng để phòng ngừa co cứng cơ.	IIb	C

3. PHÒNG NGỪA VÀ KIỂM SOÁT TÉ NGÃ

Nguy cơ té ngã tăng sau đột quỵ do yếu liệt chi dưới, giảm khả năng giữ thăng bằng, khiếm khuyết thị giác, suy giảm nhận thức và giảm cảm giác. Tỷ lệ té ngã trong vòng 6 tháng đầu sau xuất viện có thể đến 70%[90]. Yếu tố nguy cơ té ngã gồm yếu chân, khiếm khuyết thăng bằng, thị giác, nhận thức, cảm giác, phụ thuộc về chức năng[91]. Nhân viên y tế và người chăm sóc phải nhận diện và đánh giá nguy cơ té ngã và đề xuất các biện pháp can thiệp[92,93,94]

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Tất cả bệnh nhân nên được *đánh giá nguy cơ té ngã.*	IIa	B
Lên *kế hoạch phòng ngừa té ngã* cho từng bệnh nhân. a. Giáo dục cho bệnh nhân, gia đình và người chăm sóc các biện pháp thận trọng để làm giảm nguy cơ té ngã. b. Hướng dẫn cho bệnh nhân, gia đình và người chăm cách hỗ trợ bệnh nhân thay đổi tư thế và di chuyển. c. Giáo dục bệnh nhân, gia đình và người chăm sóc về kỹ năng trợ giúp bệnh nhân đi lại, dùng giày dép thích hợp, kỹ năng thay đổi tư thế và kỹ năng sử dụng xe lăn. d. Dùng thiết bị ngoài bảo vệ khớp háng cho bệnh nhân có nguy cơ té ngã cao.	IIa	A

V. CÁC THUỐC BẢO VỆ, DINH DƯỠNG THẦN KINH

Có nhiều quá trình bệnh sinh tồn tại một thời gian dài sau giai đoạn đột quỵ cấp tính như quá trình viêm, độc tính kích thích, stress oxy hóa, chết tế bào theo chương trình, phù não do tổn thương hàng rào máu-não. Nhiều tác nhân bảo vệ-dinh dưỡng thần kinh cho hiệu quả hứa hẹn trên mô hình động vật nhưng chỉ có một số có các hiệu quả nhất định qua những thử nghiệm lâm sàng trên người.

Cytoflavin là một phức hợp gồm succinic acid, inosine, riboflavin (vitamin B2), nicotinamide (vitamin PP) có tính bảo vệ chuyển hóa của tế bào thần kinh và sửa chữa phục hồi. Nhóm bệnh nhân sử dụng cytoflavin từ ngày thứ nhất sau khởi phát đột quỵ có thể tích nhồi máu não nhỏ hơn so với nhóm dùng giả dược, nhờ đó giảm khiếm khuyết thần kinh và cải thiện hoạt động sống hàng ngày[95]. Một nghiên cứu trên 100 bệnh nhân ở giai đoạn phục hồi sớm sau đột quỵ thiếu máu não cấp cho thấy nhóm dùng cytoflavin kết hợp điều trị phục hồi chức năng cải thiện tốt hơn chức năng thần kinh (giảm điểm NIHSS 17,6% so với 10,8%, $p < 0,05$) và chức năng nhận thức (tăng điểm MMSE 5,8% so với 1,6%, $p < 0,05$) có ý nghĩa thống kê so với nhóm giả dược[96]. Ở 1 thử nghiệm mù đôi đa trung tâm trên 600 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não được điều trị chuẩn trong 3 tuần đầu sau khởi phát, nhóm bắt đầu sử dụng cytoflavin trong 6 – 24 giờ đầu sau khởi phát đột quỵ có tỷ lệ tử vong tại thời điểm 120 ngày thấp hơn so với nhóm giả dược (9,3% so với 17,3%)[97]. Cytoflavin giúp cải thiện triệu chứng chủ quan, tăng khả năng làm việc, cải thiện thăng bằng và dáng đi, nhận thức và trí nhớ, giấc ngủ, chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân đột quỵ giai đoạn mạn tính qua các thử nghiệm lâm sàng[98].

Cerebrolysin là một hỗn hợp các mảnh peptid bắt chước tác dụng của các yếu tố dinh

dưỡng thần kinh, tân tạo mạch, và có tính bảo vệ thần kinh. Cerebrolysin đã được chứng minh có hiệu quả và an toàn trên mô hình đột quỵ thực nghiệm. Một thử nghiệm lâm sàng mù đôi lớn trên người châu Á đánh giá hiệu quả và an toàn của Cerebrolysin trên bệnh nhân đột quỵ TMNCB cấp. 1070 bệnh nhân được dùng aspirin kết hợp với Cerebrolysin (30mL/ngày) hoặc giả dược trong 10 ngày. Phân nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS > 12 dùng Cerebrolysin có kết cục tốt hơn[99]. Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, tiến cứu, đa trung tâm khác công bố năm 2016 (CARS) trên 208 bệnh nhân đột quỵ được chia ngẫu nhiên dùng Cerebrolysin (30mL/ngày) hoặc giả dược khởi đầu trong 24 – 72 giờ sau đột quỵ, dùng trong 21 ngày kết hợp với trị liệu PHCN. Kết quả cho thấy Cerebrolysin kết hợp với PHCN sớm cho hiệu quả cải thiện chức năng bàn tay theo thang điểm the Action Research Arm Test(ARAT), cải thiện kết cục chức năng chung tại thời điểm 30 ngày và 90 ngày sau đột quỵ, đồng thời an toàn và được dung nạp tốt[100]. Một phân tích gộp 2 thử nghiệm lâm sàng (n = 248) cho thấy lợi ích cải thiện điểm NIHSS 0,77 SD so với nhóm chứng tại thời điểm 3 tháng[101].

Choline alfoscerate tăng cường quá trình tổng hợp acetylcholine và phospholipids của màng tế bào thần kinh, có vai trò bảo vệ phục hồi thần kinh sau đột quỵ. Phân tích gộp từ 4 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng trên 789 bệnh nhân đột quỵ TMNCB cấp trung bình – nặng bắt đầu dùng citicoline trong 24 giờ đầu sau khởi phát so sánh với 583 bệnh nhân dùng giả dược, đánh giá kết cục điểm NIHSS ≤ 1, mRS ≤ 1, BI ≤ 1. Citicoline làm tăng tỷ lệ hồi phục hoàn toàn có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 3 tháng sau đột quỵ (OR = 1.33, KTC 95% 1,10 – 1,62)[102]. Nghiên cứu pha III ngẫu nhiên có đối chứng giả dược đa trung tâm ở châu Âu (ICTUS) đánh giá hiệu quả của citicoline khởi đầu trong 24 giờ đầu sau đột quỵ trên 2298 bệnh nhân đột quỵ TMNCB trung bình – nặng. Kết cục tại thời điểm 90 ngày gồm điểm NIHSS, Rankin hiệu chỉnh (mRS) và Barthel hiệu chỉnh (mBI). Phân tích dưới nhóm cho thấy lợi ích của citicoline ở phân nhóm bệnh nhân không được điều trị rt-PA[103]. Gần đây, một phân tích gộp 15 nghiên cứu trên 8357 bệnh nhân đột quỵ cho thấy citicoline alphoscerate cải thiện chức năng và sự hồi phục chức năng dựa trên thang điểm Mathew's scale và thang điểm nhận thức Mini-Mental State Examination (MMSE)[104].

Luotai là một thuốc có chứa Panax notoginseng được chiết xuất từ cây tam thất, có tác dụng ly giải huyết khối nội sinh, phân giải fibrin, ức chế kết tập tiểu cầu và bảo vệ thần kinh. Tại Việt Nam, 2 nghiên cứu cở mẫu nhỏ trên bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp, cho thấy Luotai giúp cải thiện ý thức và chức năng (mRS, thang điểm Orgogozo) so với nhóm chứng hoặc nhóm sử dụng một thuốc bảo vệ thần kinh khác và không có tác dụng không mong muốn nguy hiểm[105,106]. Một phân tích gộp 206 thử nghiệm lâm sàng ở Trung Quốc từ 2006-2022 trên 21,759 bệnh nhân cho thấy Luotai cải thiện tình trạng thần kinh, cải thiện hiệu quả lâm sàng chung và hoạt động sống hàng ngày so với giả dược ở bệnh nhân đột quỵ cao tuổi, đặc biệt nếu kết hợp thuốc tây và điều trị đột quỵ chuẩn[107].

MLC601 (NeuroAiD), một thuốc cổ truyền Trung Quốc phối hợp chiết xuất 9 thảo dược và 5 thành phần từ động vật có chức năng khôi phục chức năng tế bào và thần kinh trong mô hình thực nghiệm. Thử nghiệm lâm sàng pha II TIERS trên 40 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não trong vòng 1 tháng sau khởi phát so sánh NeuroAid dùng trong 4 tuần với giả dược cho thấy chức năng vận động đánh giá bằng thang điểm Fugl-Meyer Assessment (FMA) tại thời điểm sau điều trị 4 tuần, 8 tuần ở nhóm dùng NeuroAid có khuynh hướng cải thiện so với nhóm giả dược dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Bệnh nhân đột quỵ nặng và đột quỵ tuần hoàn sau cũng cho cùng kết quả[108]. Một phân tích gộp 6 nghiên cứu cho thấy MLC601 an toàn và làm tăng cơ hội độc lập chức năng[109]. Phân tích dữ liệu từ thử nghiệm

lâm sàng Chinese Medicine Neuroaid Efficacy on Stroke recovery (CHIMES) và nghiên cứu CHIMES-E với thời gian dùng thuốc 3 tháng và thời gian theo dõi kéo dài đến 24 tháng trên 548 bệnh nhân có điểm NIHSS 8–14, mRS ≥ 2 vào ngày thứ 10 sau đột quỵ. Tỷ lệ 40% bệnh nhân hồi phục chức năng (mRS = 0 – 1) đạt được trong vòng 6 tháng ở nhóm MLC601 so với 24 tháng ở nhóm giả dược. Sự phục hồi chức năng (mRS = 0 – 1) ở nhóm MLC601 sớm hơn so với nhóm giả dược (p = 0.039)[110].

Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm (Piracetam in Acute Stroke Study, PASS) trên 927 bệnh nhân đột quỵ TMNCB cấp cho thấy piracetam cải thiện chức năng ngôn ngữ cũng như kết cục chung, đặc biệt ở bệnh nhân đột quỵ trung bình – nặng[111]. Phân tích gộp 10 nghiên cứu trên hệ thống dữ liệu Cochrane (2001) cho thấy chỉ có piracetam có bằng chứng về hiệu quả cải thiện chức năng ngôn ngữ-lời nói[112].

Vinpocetine là một ethyl ester tổng hợp của apovincamine alkaloid chiết xuất từ lá cây Vinca minor, có tác dụng làm tăng lưu lượng máu não nhờ dãn mạch, tăng tổng hợp năng lượng adenosine triphosphate nhờ tăng bắt giữ glucose và oxy, và tác dụng bảo vệ thần kinh[113]. Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở có đối chứng CAVIN trên 610 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp so sánh vinpocetine 30 mg truyền tĩnh mạch mỗi ngày trong 7 ngày kết hợp điều trị chuẩn gồm kháng tiểu cầu và cytidine disphosphate choline với nhóm chứng điều trị chuẩn. Điểm nhận thức (MMSE) và chức năng (NIHSS, BI) cải thiện tốt hơn ở nhóm vinpocetine so với nhóm chứng vào ngày thứ 90 sau điều trị và hiệu quả này được duy trì theo thời gian. Ngoài ra, nhóm vinpocetine có cải thiện lưu lượng máu não có ý nghĩa so với nhóm chứng trên siêu âm Doppler xuyên sọ[114]. Một phân tích gộp 4 thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả dược trên 601 bệnh nhân nhồi máu não cấp cho thấy tỷ lệ tử vong và tàn phế ở nhóm vinpocetine thấp hơn ý nghĩa thống kê so với nhóm giả dược tại thời điểm 1 tháng (RR = 0,80, p = 0,04) và 3 tháng (RR = 0,67, p = 0,02). Mức độ tàn phế cũng thấp hơn và điểm chức năng nhận thức (MMSE) cải thiện tốt hơn ở nhóm vinpocetine sau 1 tháng, 3 tháng[115]. Như vậy, vinpocetine cho thấy hiệu quả hứa hẹn trong cải thiện chức năng chung và chức năng nhận thức nói riêng sau đột quỵ.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Các thuốc bảo vệ và dinh dưỡng thần kinh đã được chứng minh là an toàn và có hiệu quả cải thiện một số lĩnh vực chức năng sau đột quỵ trên dân số của các nghiên cứu.	IIb	A

VI. KIỂM SOÁT RỐI LOẠN NUỐT VÀ SUY DINH DƯỠNG

Tỷ lệ rối loạn nuốt dao động từ 42% đến 67% trong 3 ngày đầu sau đột quỵ, tùy thuộc vào vị trí tổn thương, thời điểm đánh giá và phương pháp đánh giá[116]. Rối loạn nuốt làm tăng tỷ lệ tử vong và biến chứng, đặc biệt là viêm phổi. Nguy cơ viêm phổi tăng gấp 3 lần ở bệnh nhân rối loạn nuốt. Bệnh nhân rối loạn nuốt có thể không nhận được đầy đủ năng lượng, dẫn đến suy dinh dưỡng[117]. 1 phân tích gộp cho thấy hiệu quả cải thiện chức năng nuốt và chất lượng cuộc sống của kích thích điện thần kinh cơ, dù không cải thiện các kết cục khác như tử vong, viêm phổi, thời gian nằm viện và rút thông dạ dày[118]. Các biện pháp bù trừ và thích nghi khi nuốt và bài tập tăng sức cơ và tập nuốt làm giảm nguy cơ hít sặc, cải thiện hiệu quả nuốt và dinh dưỡng[119,120]

1. ĐÁNH GIÁ VÀ KIỂM SOÁT RỐI LOẠN NUỐT

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Tầm soát rối loạn nuốt sớm bằng một công cụ tầm soát được công nhận để xác định khả năng bị rối loạn nuốt hoặc hít sặc.	I	B
Đánh giá khả năng nuốt trước khi cho bệnh nhân bắt đầu ăn uống.	I	B
Các bệnh nhân khó nuốt nên được đánh giá chuyên sâu bởi chuyên viên trị liệu rối loạn nuốt	I	B
Nên đặt ***ống thông dạ dày*** trong 7 ngày đầu sau đột quỵ cho bệnh nhân không thể nuốt.	I	A
Dùng ***ống thông mũi-dạ dày*** để hỗ trợ dinh dưỡng trong thời gian ngắn (2 – 3 tuần) cho bệnh nhân không thể nuốt.	I	B
Nên ***mở dạ dày ra*** da cho bệnh nhân không thể nuốt kéo dài.	I	B
Chăm sóc răng miệng cho bệnh nhân và hướng dẫn ***vệ sinh răng miệng*** giúp làm giảm nguy cơ viêm phổi hít sau đột quỵ.	I	B
Nên dùng *trị liệu phục hồi chức năng nuốt và/hoặc kỹ thuật bù trừ*. a. Trị liệu phục hồi chức năng nuốt bao gồm các bài tập nuốt. b. Các kỹ thuật bù trừ gồm cho ăn ở tư thế ngồi, cúi đầu ra trước hoặc nghiêng sang bên liệt, thay đổi kết cấu thức ăn thích hợp, vệ sinh răng miệng.	IIb	A
Có thể xem xét kích thích điện thần kinh cơ như là biện pháp hỗ trợ trị liệu phục hồi chức năng nuốt	IIb	A

2. ĐÁNH GIÁ VÀ KIỂM SOÁT SUY DINH DƯỠNG

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Bệnh nhân nên được *tầm soát suy dinh dưỡng* trong vòng 48 giờ sau nhập viện bằng một công cụ tầm soát được công nhận. a. Giới thiệu đến chuyên viên dinh dưỡng để tiếp tục đánh giá và quản lý tình trạng dinh dưỡng và cân bằng nước.	I	B
Bổ sung dinh dưỡng ở bệnh nhân suy dinh dưỡng hoặc có nguy cơ suy dinh dưỡng.	IIa	B

VII. SUY GIẢM NHẬN THỨC SAU ĐỘT QUỴ

Suy giảm nhận thức sau đột quỵ là tất cả các vấn đề về chức năng nhận thức xảy ra sau đột quỵ bất kể nguyên nhân là gì[121]. Pendlebury và Rothwell phân tích gộp 73 nghiên cứu khảo sát tần suất và yếu tố nguy cơ SSTT ở bệnh nhân đột quỵ. Tần suất SSTT sau đột quỵ từ 7,4% trong các nghiên cứu ở dân số bị đột quỵ lần đầu và không có SSTT trước đó đến

41,3% trong các nghiên cứu dựa vào số liệu bệnh viện ở bệnh nhân đột quỵ tái phát (có hay không có SSTT trước đột quỵ)[122].

Khuyến cáo sử dụng công cụ đánh giá và tầm soát tiêu chuẩn; không khuyến cáo một công cụ riêng lẻ nào do tính đa dạng của SGNT mạch máu[123,124,125].

Điều trị SGNT mạch máu vẫn theo các hướng dẫn điều trị hiện tại dù bằng chứng về hiệu quả còn hạn chế[126,127,128]. Thuốc kháng men cholinesterase (donepezil, rivastigmine và galantamine) và kháng thụ thể NMDA (memantine) có thể được dùng trên bệnh nhân SSTT mạch máu, dựa trên thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy có lợi ích vừa phải trên nhận thức[129]. Một số bằng chứng thử nghiệm lâm sàng cho thấy các thuốc bảo vệ thần kinh như vinpocetine, citicoline, Ginkgo biloba EGb 761, cerebrolysin cải thiện chức năng nhận thức và chức năng chung sau đột quỵ[130,131,132,133]. Có một số bằng chứng cho thấy các bài tập PHCN nhận thức có hiệu quả cải thiện chức năng nhận thức[134,135,136]. Một thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc làm phong phú môi trường PHCN bằng máy vi tính, sách, trò chơi điện tử, trò chơi thực tế ảo, âm nhạc, khích lệ của nhân viên PHCN làm tăng gắn kết vào các hoạt động nhận thức, từ đó cải thiện được các chức năng nhận thức[137,138].

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Tất cả các bệnh nhân có bằng chứng đột quỵ hoặc CTTMN trên lâm sàng được xem là có nguy cơ SGNT mạch máu.	I	A
Tầm soát và đánh giá suy giảm nhận thức mạch máu a. Tất cả bệnh nhân bị đột quỵ hoặc CTTMN nên được ***tầm soát SGNT mạch máu***. b. Sử dụng công cụ tầm soát được công nhận, như thang điểm the Montreal Cognitive Assessment test (MoCA), Mini-Mental State Exam (MMSE)	I	B
Đánh giá suy giảm nhận thức mạch máu		
a. Nếu test tầm soát ban đầu chưa đủ kết luận thì thực hiện bộ đánh giá tâm thần kinh chi tiết.	IIa	B
b. Đánh giá độ nặng của khiếm khuyết nhận thức.	IIa	C
c. Đánh giá hoạt động sống hàng ngày (ADL), hoạt động sử dụng công cụ hàng ngày (IADL).	I	B
Điều trị suy giảm nhận thức sau đột quỵ		
Kiểm soát tích cực các yếu tố nguy cơ mạch máu (tăng huyết áp, đái tháo đường) nhằm giảm tối đa nguy cơ đột quỵ tái phát.	IIa	B
Điều trị tăng huyết áp làm giảm nguy cơ SGNT.	I	A

Huấn luyện nhận thức có thể được phân thành *huấn luyện kỹ năng bù trừ hoặc huấn luyện kỹ năng nhận thức/điều chỉnh*. Các can thiệp này có thể phối hợp với nhau tùy từng trường hợp.		
a. *Huấn luyện kỹ năng* bù trừ các khiếm khuyết trí nhớ, nhận thức. Ví dụ như sắp xếp trí nhớ ngữ nghĩa, dùng hình ảnh trực quan, sổ tay, máy vi tính, thiết bị nhắc lịch làm việc ...	IIb	A
b. *Huấn luyện kỹ năng nhận thức/chỉnh sửa:* bao gồm các bài tập trí nhớ chuyên biệt như trí nhớ thị giác-không gian và bài tập trí nhớ ngữ nghĩa.	IIb	B
Điều trị khiếm khuyết trí nhớ bằng các *biện pháp hỗ trợ bên ngoài* (thiết bị hỗ trợ như nhật ký, sổ tay, máy vi tính …) và *biện pháp hỗ trợ bên trong* (ví dụ: mã hóa thông tin và gợi nhớ, học tập hạn chế sai sót, hình ảnh trực quan).	IIb	B
Điều trị khiếm khuyết chức năng điều hành, giảm chú ý bằng phương pháp *huấn luyện kỹ năng vi tính*.	IIa	B
Tạo môi trường phong phú xung quanh bệnh nhân (máy vi tính, sách, trò chơi, âm nhạc, trò chơi thực tế ảo …) để bệnh nhân tăng gắn kết với các hoạt động nhận thức.	I	A
Điều trị thuốc cho suy giảm nhận thức sau đột quỵ		
Thuốc kháng men cholinesterase (donepezil, rivastigmine và galantamine) có thể được dùng điều trị suy giảm nhận thức sau đột quỵ.	IIb	B
Các thuốc bảo vệ và dinh dưỡng thần kinh đã được chứng minh là an toàn và có hiệu quả cải thiện chức năng nhận thức sau đột quỵ.	IIb	B

VIII. PHỤC HỒI CHỨC NĂNG NGÔN NGỮ VÀ GIAO TIẾP

Mất ngôn ngữ (aphasia) là một rối loạn ngôn ngữ gây mất khả năng giao tiếp bằng miệng, bằng dấu hiệu, hoặc bằng chữ viết, hoặc không có khả năng hiểu thông tin. Mất ngôn ngữ thường gặp sau đột quỵ trong giai đoạn cấp và mạn và hầu như chỉ gặp trong đột quỵ bán cầu trái. Khoảng 21% đến 38% bệnh nhân đột quỵ bị thất ngôn[139]. Trị liệu ngôn ngữ-lời nói giúp cải thiện chức năng ngôn ngữ và giao tiếp[140]. Một số nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng nhỏ cho thấy điều trị bằng thuốc có thể có lợi khi kết hợp với trị liệu ngôn ngữ-lời nói[141,142,143,144]. Các thuốc đó gồm donepezil, galantamine và piracetam. Tuy nhiên cần các nghiên cứu lớn hơn.

Khuyến cáo	Loại	Mức độ
Người bị khiếm khuyết ngôn ngữ cần tham gia *trị liệu ngôn ngữ và giao tiếp* tích cực sớm tùy theo nhu cầu, mục tiêu và độ nặng của khiếm khuyết.	I	A

Trị liệu ngôn ngữ và giao tiếp bao gồm: a. Tập tìm từ, hiểu từ, hiểu câu và bài nói (bao gồm đọc và viết); b. Trị liệu đàm thoại (conversational treatment) và trị liệu ngôn ngữ bắt buộc (constraint-induced language therapy); c. Phối hợp các dụng cụ và công nghệ trợ giúp (ví dụ: máy tính bảng, máy vi tính).	 I I I	 C B C
Trị liệu nhóm và các nhóm hội thoại được giám sát bởi một chuyên viên trị liệu ngôn ngữ-lời nói nên được áp dụng đối với bệnh nhân bị mất ngôn ngữ.	IIb	B
Có thể dùng *thuốc* phối hợp với trị liệu ngôn ngữ-lời nói.	IIb	B

KẾT LUẬN

Đánh giá, lên kế hoạch và tiến hành PHCN chuyên biệt cho từng bệnh nhân được thực hiện sớm sau đột quỵ giúp đạt được sự phục hồi tốt nhất sau đột quỵ. Kế hoạch PHCN cần kết hợp mục tiêu bệnh nhân mong muốn đạt được, yếu tố môi trường (như sự hỗ trợ của gia đình-xã hội, sự sắp xếp cuộc sống, nguồn cung cấp dịch vụ PHCN hiện có), các khiếm khuyết chức năng, nhận thức và cảm xúc hiện tại của bệnh nhân, khả năng hồi phục. Lên kế hoạch cụ thể các loại trị liệu cần thiết dựa trên cơ sở đánh giá lâm sàng toàn bộ. Trong quá trình PHCN, đánh giá lại chương trình PHCN của từng bệnh nhân trên cơ sở tiến triển của bệnh nhân và mục tiêu PHCN kế tiếp. Việc đánh giá và theo dõi định kỳ được thực hiện bởi nhóm trị liệu đa chuyên khoa trên sơ sở thảo luận với bệnh nhân-gia đình và nguồn cung cấp dịch vụ PHCN hiện có. Kết quả của chương trình PHCN phụ thuộc rất lớn vào sự gắn kết các hướng dẫn điều trị với nguồn cung cấp dịch vụ PHCN hiện có tại địa phương (cơ sở vật chất, chương trình, chyên viên phục hồi chức năng). Trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều bằng chứng về hiệu quả của những can thiệp trị liệu PHCN. Tuy nhiên, vẫn cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để chứng minh hiệu quả của những can thiệp trị liệu mới cũng như làm rõ những chiến lược điều trị hiệu quả nhất. Và do đó, hướng dẫn điều trị PHCN sau đột quỵ tiếp tục được cập nhật trong tương lai là rất cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí đột quỵ não. Quyết định số 5331/QĐ-BYT ngày 23 tháng 12 năm 2020.
2. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị phục hồi chức năng cho bệnh nhân đột quỵ Ban hành kèm theo Quyết định số 5623 /QĐ-BYT ngày 21/9/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế
3. Teasell R, Salbach NM, Foley N, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Rehabilitation, Recovery, and Community Participation following Stroke. Part One: Rehabilitation and Recovery Following Stroke; 6th Edition Update 2019. International Journal of Stroke. 2020;15(7):763-788
4. AVERT Trial Collaboration Group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial [published correction appears in Lancet. 2015;386:30]. Lancet. 2015;386:46–55
5. Schneider EJ, et al. Increasing the amount of usual rehabilitation improves activity after stroke: a systematic review. J Physiother. 2016 Oct;62(4):182-7.
6. Horn SD, et al. Stroke rehabilitation patients, practice, and outcomes: is earlier and more aggressive therapy better? Arch Phys Med Rehabil. 2005 Dec;86(12 Suppl 2):S101-S114.
7. Wang H, Camicia M, et al. Daily treatment time and functional gains of stroke patients during inpatient rehabilitation. PM R. 2013 Feb;5(2):122-8.
8. Wattchow KA, McDonnell MN, Hillier SL. Rehabilitation Interventions for Upper Limb Function in the First Four Weeks Following Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Evidence. Arch Phys Med Rehabil. 2018 Feb;99(2):367-382.
9. Outpatient Service Trialists Therapy-based rehabilitation services for stroke patients at home. Cochrane Database Syst Rev 2003; Cd002925
10. Hillier S, Inglis-Jassiem G. Rehabilitation for community-dwelling people with stroke: home or centre based? A systematic review. Int J Stroke. 2010 Jun;5(3):178-86.
11. Miller EL, Murray L, et al; on behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. Stroke. 2010;41:2402–2448
12. Pressure Ulcer Prevention and Treatment Protocol: Health Care Protocol. Bloomington, MN; Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI);2012
13. Pressure Ulcer Prevention and Treatment Protocol: Health Care Protocol. Bloomington, MN; Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2012.
14. Sandercock PA, et al. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 12;2015(3):CD000024.
15. CLOTS Trials Collaboration; Sandercock PA, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009 Jun 6;373(9679):1958-65
16. CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock P, et al. The effect of graduated compression stockings on long-term outcomes after stroke: the CLOTS trials 1 and 2. Stroke. 2013 Apr;44(4):1075-9.

17. Dennis M, Sandercock P, et al. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration; Smith J. The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. Health Technol Assess. 2015 Sep;19(76):1-90.

18. Cruz E, et al. Does non-implanted electrical stimulation reduce post-stroke urinary or fecal incontinence? A systematic review with meta-analysis. Int J Stroke. 2022 Apr;17(4):378-388.

19. Thomas LH, et al. Interventions for treating urinary incontinence after stroke in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Feb 1;2(2):CD004462.

20. Cournan, M. (2012). Bladder management in female stroke survivors: Translating research to practice. Rehabilitation Nursing, 37(5), 220–230.

21. Moon, H. J., et al (2012). The usefulness of bladder reconditioning before indwelling urethral catheter removal from stroke patients. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 91(8), 681-688.

22. Eustice S, et al. Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev.2000(2):CD002113.

23. Harris JE, Eng JJ. Strength training improves upper-limb function in individuals with stroke: a meta-analysis. Stroke. 2010 Jan;41(1):136-40.

24. Cai, Y., et al. (2017). Electroacupuncture for Poststroke Spasticity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 98(12), 2578–2589.e4.

25. Laver KE, et al. Virtual reality for stroke rehabilitation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11. Art. No.: CD008349.

26. Langhorne P, et al. Motor recovery after stroke: a systematic review. Lancet Neurol. 2009 Aug;8(8):741-54.

27. French B, et al. Repetitive task training for improving functional ability after stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 14;11(11):CD006073.

28. Giang TA, Ong AWG, et al. Rehabilitation Interventions for Poststroke Hand Oedema: A Systematic Review. Hong Kong Journal of Occupational Therapy. 2016;27(1):7-17.

29. Harris JE, Eng JJ. Strength training improves upper-limb function in individuals with stroke: a meta-analysis. Stroke. 2010 Jan;41(1):136-40.

30. Wolf SL, et al; EXCITE Investigators. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. JAMA. 2006 Nov 1;296(17):2095-104.

31. Liu XH, et al. Constraint-induced movement therapy in treatment of acute and sub-acute stroke: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. Neural Regen Res. 2017 Sep;12(9):1443-1450

32. Corbetta D, et al. Constraint-induced movement therapy for upper extremities in people with stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 8;2015(10):CD004433.

33. Eraifej J, et al. Effectiveness of upper limb functional electrical stimulation after stroke for the improvement of activities of daily living and motor function: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2017 Feb 28;6(1):40.

34. Yang JD, Liao CD, et al. Effectiveness of electrical stimulation therapy in improving arm function after stroke: a systematic review and a meta-analysis of randomised controlled trials. Clin Rehabil. 2019 Aug;33(8):1286-1297.

35. Kristensen MGH, Busk H, Wienecke T. Neuromuscular Electrical Stimulation Improves Activities of Daily Living Post Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. Arch Rehabil Res Clin Transl. 2021 Nov 12;4(1):100167.

36. Pérez-Cruzado D, et al. Systematic review of mirror therapy compared with conventional rehabilitation in upper extremity function in stroke survivors. Aust Occup Ther J. 2017 Apr;64(2):91-112.

37. Thieme H, Mehrholz J, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;2012(3):CD008449.

38. Celnik P, Hummel F, et al. Somatosensory stimulation enhances the effects of training functional hand tasks in patients with chronic stroke. Arch Phys Med Rehabil. 2007 Nov;88(11):1369-76.

39. Sullivan JE, Hurley D, Hedman LD. Afferent stimulation provided by glove electrode during task-specific arm exercise following stroke. Clin Rehabil. 2012 Nov;26(11):1010-20.

40. Li L, Zhu W, et al (2022) Effects of Acupuncture in Ischemic Stroke Rehabilitation: A Randomized Controlled Trial. Front. Neurol. 13:897078.

41. Hongmei Wu, Jinling Tang, et al. Acupuncture for Stroke Rehabilitation. Stroke. 2008;39:517–518

42. Ramos-Castaneda JA, Barreto-Cortes CF, et al. Efficacy and Safety of Vagus Nerve Stimulation on Upper Limb Motor Recovery After Stroke. A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol. 2022 Jul 1;13:889953

43. Du J, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke: a randomized controlled trial. Eur J Neurol. 2016 Nov;23(11):1666-1672.

44. Le Q, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: a meta-analysis. Am J Phys Med Rehabil. 2014 May;93(5):422-30.

45. Harvey RL, Edwards D, et al; NICHE Trial Investigators*. Randomized Sham-Controlled Trial of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Motor Recovery in Stroke. Stroke. 2018 Sep;49(9):2138-2146.

46. Harvey LA, et al. Stretch for the treatment and prevention of contractures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD007455

47. Qian Q, et al. (2017) Early Stroke Rehabilitation of the Upper Limb Assisted with an ElectromyographyDriven Neuromuscular Electrical Stimulation-Robotic Arm. Front. Neurol. 8:447.

48. Tang Y, Wang L, et al. Optimal Method of Electrical Stimulation for the Treatment of Upper Limb Dysfunction After Stroke: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Neuropsychiatr Dis Treat. 2021 Sep 15;17:2937-2954

49. Ward AB, et al. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: the botox® economic spasticity trial (best). J rehabil med 2014; 46: 504–513

50. Shaw LC. Botulinum Toxin for the Upper Limb After Stroke (BoTULS) Trial. Stroke. 2011;42:1371–1379

51. Simpson DM, et al; BoNT/TZD Study Team. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: a placebo-controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Apr; 80(4):380-5.

52. Gelber DA, Good DC, et al. Open-label dose-titration safety and efficacy study of tizanidine hydrochloride in the treatment of spasticity associated with chronic stroke. Stroke. 2001 Aug;32(8):1841-6.

53. Stamenova P, Koytchev R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. European Journal of Neurology 2005, 12: 453–461

54. Saurabh Agarwala, Tejas Patelb, et al. Comparative study of therapeutic response to baclofen vs tolperisone in spasticity. Biomedicine & Pharmacotherapy 87 (2017) 628–635

55. Lee JH, Baker LL, et al. Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation for management of shoulder subluxation post-stroke: a systematic review with meta-analysis. Clin Rehabil. 2017 Nov;31(11):1431-1444.

56. Vafadar AK, Côté JN, et al. Effectiveness of functional electrical stimulation in improving clinical outcomes in the upper arm following stroke: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int. 2015;2015:729768.

57. Singh JA, Fitzgerald PM. Botulinum toxin for shoulder pain: a cochrane systematic review. J Rheumatol. 2011 Mar;38(3):409-18.

58. Rah UW, Yoon SH, et al. Subacromial corticosteroid injection on poststroke hemiplegic shoulder pain: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. Arch Phys Med Rehabil. 2012 Jun;93(6):949-56

59. Snels IA, Beckerman H, et al. Effect of triamcinolone acetonide injections on hemiplegic shoulder pain : A randomized clinical trial. Stroke. 2000 Oct;31(10):2396-401.

60. Lee JA, Park SW, et al. Acupuncture for shoulder pain after stroke: a systematic review. J Altern Complement Med. 2012 Sep;18(9):818-23

61. Winstein CJ, Stein J, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2016 Jun;47(6):e98-e169.

62. Ada L, et al. Thirty minutes of positioning reduces the development of shoulder external rotation contracture after stroke: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil. 2005 Feb;86(2):230-4.

63. Lee JH, et al. Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation for management of shoulder subluxation post-stroke: a systematic review with meta-analysis. Clin Rehabil. 2017 Nov;31(11):1431-1444.

64. Singh, JA and Fitzgerald PM. "Botulinum Toxin for Shoulder Pain: A Cochrane Systematic Review." The Journal of Rheumatology 38 (2011): 409 - 418.

65. Dyer S, et al. Interventions for Post-Stroke Shoulder Pain: An Overview of Systematic Reviews. Int J Gen Med. 2020 Dec 7;13:1411-1426.

66. Ada L, Foongchomcheay A, et al. Lap-tray and triangular sling are no more effective than a hemi-sling in preventing shoulder subluxation in those at risk early after stroke: a randomized trial. Eur J Phys Rehabil Med. 2017 Feb;53(1):41-48.

67. Pandian JD, Kaur P, et al. Shoulder taping reduces injury and pain in stroke patients: randomized controlled trial. Neurology. 2013;80:528–532.

68. Kalita J, et al. Long-term Prednisolone in Post-stroke Complex Regional Pain Syndrome. Pain Physician. 2016 Nov-Dec;19(8):565-574.

69. Pollock A, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 22;2014(4):CD001920

70. French B, et al. Repetitive task training for improving functional ability after stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 14;11(11):CD006073.

71. English C, et al. Circuit class therapy for improving mobility after stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 2;6(6):CD007513

72. Ada L, et al. Randomized trial of treadmill training to improve walking in community-dwelling people after stroke: the AMBULATE trial. Int J Stroke. 2013 Aug;8(6):436-44.

73. Nadeau SE, et al; LEAPS Investigative Team. Effects of task-specific and impairment-based training compared with usual care on functional walking ability after inpatient stroke rehabilitation: LEAPS Trial. Neurorehabil Neural Repair. 2013 May;27(4):370-80.

74. Mehrholz J, et al. Treadmill training and body weight support for walking after stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 17;8(8):CD002840.

75. Ada L, et al. Mechanically assisted walking with body weight support results in more independent walking than assisted overground walking in non-ambulatory patients early after stroke: a systematic review. J Physiother. 2010;56(3):153-61.

76. Cooke EV, et al. The effects of increased dose of exercise-based therapies to enhance motor recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2010 Oct 13;8:60.

77. Saunders DH, et al. Physical fitness training for stroke patients. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 24;3(3):CD003316.

78. Nascimento LR, de Oliveira CQ, et al. Walking training with cueing of cadence improves walking speed and stride length after stroke more than walking training alone: a systematic review. J Physiother. 2015 Jan;61(1):10-5.

79. Legg LA, Rudberg AS, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Nov 15;11(11):CD009286.

80. van Duijnhoven HJR, Heeren A, et al. Effects of Exercise Therapy on Balance Capacity in Chronic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke; a journal of cerebral circulation 2016;47(10):2603-10

81. Hugues A, Di Marco J, et al. Limited evidence of physical therapy on balance after stroke: A systematic review and meta-analysis. PloS one 2019;14(8):e0221700

82. Sandberg K, Kleist M, et al. Effects of Twice-Weekly Intense Aerobic Exercise in Early Subacute Stroke: A Randomized Controlled Trial. Arch Phys Med Rehabil. 2016 Aug;97(8):1244-53.

83. Hornby TG, Holleran CL, et al. Variable Intensive Early Walking Poststroke (VIEWS): A Randomized Controlled Trial. Neurorehabil Neural Repair. 2016 Jun;30(5):440-50

84. Pang MY, Eng JJ, et al. The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: a meta-analysis. Clin Rehabil. 2006 Feb;20(2):97-111

85. Tyson SF, Kent RM. Effects of an ankle-foot orthosis on balance and walking after stroke: a systematic review and pooled meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2013 Jul;94(7):1377-85.

86. Kluding PM, Santos M. Effects of ankle joint mobilizations in adults poststroke: a pilot study. Arch Phys Med Rehabil. 2008 Mar;89(3):449-56

87. Rosales RL, et al. Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: A meta-analysis. J Neurol Sci. 2016 Dec 15;371:6-14

88. Tao W, et al. Gait improvement by low-dose botulinum toxin A injection treatment of the lower limbs in subacute stroke patients. J Phys Ther Sci. 2015 Mar;27(3):759-62.

89. Foley, et al. (2010). Does the treatment of spastic equinovarus deformity following stroke with botulinum toxin improve gait velocity? A systematic review and meta-analysis. European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 17. 1419-27.

90. Batchelor F, et al. What works in falls prevention after stroke? A systematic review and meta-analysis. Stroke. 2010;41:1715–1722.

91. Tianma Xu, et al. Risk Factors for Falls in Community Stroke Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis, Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, Volume 99, Issue 3, 2018, Pages 563-573.e5

92. Nyström A, Hellström K. Fall risk six weeks from onset of stroke and the ability of the Prediction of Falls in Rehabilitation Settings Tool and motor function to predict falls. Clin Rehabil. 2013 May;27(5):473-9.

93. Verheyden GS, et al. Interventions for preventing falls in people after stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;2013(5):CD008728.

94. Batchelor FA, Hill KD, et al. Effects of a multifactorial falls prevention program for people with stroke returning home after rehabilitation: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil. 2012 Sep;93(9):1648-55.

95. Odinak MM, Skvortsova VI, et al. Efficacy of cytoflavin in patients in the acute ischemic stroke. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2010;110(12):29-36. Russian. PMID: 21311484.

96. Poltavskaya T.S, Bazhenov V.A, et al. Efficacy of Metabolic Correction in the Early Recovery Period in Patients with Ischemic Stroke. Neuroscience and Behavioral Physiology, Vol. 51, No. 1, January, 2021

97. Fedin A. I., Rumyantsev S. A., et al. Efficiency neurometabolic protector of cytoflavin in the infarcts of the brain. Vestnik of Saint Petersburg state medical Academy" 2005; 1 (6): 13-19

98. Suslina ZA, Rumiantseva SA, et al. The complex energy correction of chronic brain

ischemia. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2011;111(3):25-30. Russian. PMID: 21423112.

99. Heiss WD, Brainin M, et al. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 2012 Mar;43(3):630-6

100. Muresanu DF, Heiss WD, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. Stroke. 2016 Jan;47(1):151-9.

101. Guekht A, Vester J, Heiss W-D, et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. Neurol Sci. 2017;38(10):1761-1769

102. Davalos A, Castillo J, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooled analysis of clinical trials. Stroke 2002;33:2850-2857

103. Davalos A, Alvarez-Sabin J, et al, for the International Citicoline Trial on Acute Stroke (ICTUS) Trial Investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebocontrolled study (ICTUS trial). Lancet 2012;380:349-357.

104. Sagaro, Getu Gamo, and Francesco Amenta. 2023. "Choline-Containing Phospholipids in Stroke Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis" Journal of Clinical Medicine 12, no. 8: 2875.

105. Nguyễn Văn Thông, Lê Đình Toàn. "Nghiên cứu đánh giá hiệu quả đơn trị liệu của thuốc Luotai trong điều trị đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp tính". Tạp chí Y dược học lâm sàng 108, tập 4 số 3.2009, trang 14-20

106. Nguyễn Đạt Anh, Mai Duy Tôn. "Bước đầu đánh giá kết quả điều trị Luotai ở bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp tại khoa Cấp cứu bệnh viện Bạch Mai". Tạp chí Y học lâm sàng, số 48 (tháng 1/2010), trang 39-42.

107. Guan P, Gui D, and Xu Y. Evaluation on the Efficacy and Safety of Panax Notoginseng Saponins in the Treatment of Stroke among Elderly People: A Systematic Review and Meta-Analysis of 206 Randomized Controlled Trials. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2023, Article ID 4312489, 36 pages

108. Kong KH, Wee SK, Ng CY, Chua K, Chan KF, Venketasubramanian N, Chen C. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase II pilot study to investigate the potential efficacy of the traditional chinese medicine Neuroaid (MLC 601) in enhancing recovery after stroke (TIERS). Cerebrovasc Dis. 2009;28(5):514-21

109. Siddiqui FJ, Venketasubramanian N, Chan ES, Chen C. Efficacy and safety of MLC601 (NeuroAiD®), a traditional Chinese medicine, in poststroke recovery: a systematic review. Cerebrovasc Dis. 2013;35 Suppl 1:8-17.

110. Venketasubramanian, Narayanaswamy, Yogesh Pokharkar, Jia Hui Chai, and Christopher Li Hsian Chen. 2023. "Ischemic Stroke and Savings in Time to Achieve Functional Recovery: Experience from NeuroAiD" Journal of Cardiovascular Development and Disease 10, no. 3: 117

111. De Deyn PP, Reuck JD, et al. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group. Stroke. 1997 Dec;28(12):2347-52.

112. Ricci S, Celani MG, et al. Piracetam for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;2012(9):CD000419.

113. Patyar S, Prakash A, Modi M, et al. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases. Pharmacol Rep. 2011;63:618–28

114. Zhang, W., Huang, Y., Li, Y. et al. Efficacy and Safety of Vinpocetine as Part of Treatment for Acute Cerebral Infarction: A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) Trial. Clin Drug Investig 36, 697–704 (2016).

115. Panda PK, Ramachandran A, Panda P, Sharawat IK. Safety and Efficacy of Vinpocetine as a Neuroprotective Agent in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neurocrit Care. 2022 Aug;37(1):314-325.

116. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S; Stroke Practice Improvement Network Investigators. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. Stroke. 2005;36:1972–1976.

117. Foley NC, Martin RE, Salter KL, Teasell RW. A review of the relationship between dysphagia and malnutrition following stroke. J Rehabil Med. 2009;41:707–713.

118. Wang, T., Dong, L., et al. (2021a). Comparative efficacy of non-invasive neurostimulation therapies for poststroke dysphagia: A systematic review and meta-analysis Neurophysiologie Clinique, 51(6), 493-506

119. Bath, P. M., Lee, H. S., & Everton, L. F. (2018). Swallowing therapy for dysphagia in acute and subacute stroke Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(10), CD000323.

120. Dziewas, R., Michou, E., et al. (2021). European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia European Stroke Journal, 6(3), LXXXIX-CXV

121. Quinn TJ, et al. European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment. Eur J Neurol. 2021 Dec;28(12):3883-3920

122. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2009 Nov;8(11):1006-18.

123. Forster A, et al. Structured re-assessment system at 6 months after a disabling stroke: a randomised controlled trial with resource use and cost study. Age Ageing. 2009;38: 576-583

124. Freeman SC, et al. Development of an interactive web-based tool to conduct and interrogate meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: MetaDTA. BMC Med Res Methodol. 2019;19:1

125. Owen RK, et al. Network meta-analysis of diagnostic test accuracy studies identifies and ranks the optimal diagnostic tests and thresholds for health care policy and decision-making. J Clin Epidemiol. 2018;99:64-74.

126. Donkervoort MDJ, et al. Efficacy of strategy training in left hemisphere stroke patients with apraxia: a randomised clinical trial. Neuropsychol Rehabil. 2001;11:549-566.

127. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs

Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321:553-561.

128. Markus HS, et al. PRESERVE: randomized trial of intensive versus standard blood pressure control in small vessel disease. Stroke. 2021;52:2484-2493

129. Battle CE, et al. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2021;2021(2):CD013306.

130. Szatmari SZ, Whitehouse PJ. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;2003(1):CD003119.

131. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD000269

132. Cui M, You T, Zhao Y, Liu R, Guan Y, Liu J, Liu X, Wang X, Dong Q. Ginkgo biloba extract EGb 761® improves cognition and overall condition after ischemic stroke: Results from a pilot randomized trial. Front Pharmacol. 2023 Mar 29;14:1147860

133. Li S, Zhang X, Fang Q, Zhou J, Zhang M, Wang H, Chen Y, Xu B, Wu Y, Qian L, Xu Y. Ginkgo biloba extract improved cognitive and neurological functions of acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. Stroke Vasc Neurol. 2017 Dec 18;2(4):189-197

134. Loetscher T, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2013;5:CD002842.

135. das Nair R, Lincoln N. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD002293

136. Barker-Collo SL, Feigin VL, et al. Reducing attention deficits after stroke using attention process training: a randomized controlled trial. Stroke. 2009;40:3293–3298

137. Janssen H, Ada L, et al. An enriched environment increases activity in stroke patients undergoing rehabilitation in a mixed rehabilitation unit: a pilot nonrandomized controlled trial. Disabil Rehabil. 2014;36:255–262

138. Sarkamo T, Tervaniemi M, et al. Music listening enhances cognitive recovery and mood after middle cerebral artery stroke. Brain. 2008;131(pt 3):866–876.

139. Lazar RM, Boehme AK. Aphasia As a Predictor of Stroke Outcome. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017 Sep 19;17(11):83.

140. Brady MC, et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke. Cochrane Database Syst Rev 2016; Cd000425

141. Berthier ML, et al. A randomized, placebo-controlled study of donepezil in poststroke aphasia. Neurology. 2006;67:1687–1689

142. Berthier ML, et al. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. Ann Neurol. 2009;65:577–585

143. Hong JM, et al. Galantamine administration in chronic post-stroke aphasia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83:675–680

144. Gungor L, et al. Does long term use of piracetam improve speech disturbances due to ischemic cerebrovascular diseases? Brain Lang. 2011;117:23–27.